



Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung):

**Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit
niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines
medikamentenbeschichteten Stents in Betracht kommt**

23. Februar 2016

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlage.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko.....	1
A-2.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	2
A-2.3	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	3
A-2.4	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	4
A-2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	4
A-3	Bürokratiekostenermittlung	5
A-4	Verfahrensablauf.....	5
A-5	Fazit	7
A-6	Beschluss.....	8
A-7	Anhang	9
A-7.1	Antrag auf Bewertung	9
A-7.2	Nichtbeanstandung des BMG	12
B	Stellungnahmeverfahren	13
B-1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	13
B-1.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	15
B-2	Mündliche Stellungnahmen.....	51
B-2.1	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	53
B-3	Würdigung der Stellungnahmen.....	53
B-4	Dokumente des Stellungnahmeverfahrens	55
B-4.1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe der DKG – Position 1.....	55
B-4.1.1	Beschlussentwurf der DKG – Position 1.....	55
B-4.1.2	Tragende Gründe der DKG – Position 1.....	56
B-4.2	Beschlussentwurf und Tragende Gründe von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2.....	61
B-4.2.1	Beschlussentwurf von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2	61
B-4.2.2	Tragende Gründe von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2.....	62
B-4.3	Schriftliche Stellungnahmen	67
B-4.3.1	Bundesärztekammer	67
B-4.3.2	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.	71

B-4.3.3	Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	73
B-4.3.4	OrbusNeich	74
B-4.4	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AG	Arbeitsgruppe
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AK-Stent/AKS	Stent, der auf seiner Oberfläche ausschließlichs mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet ist.
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
UA	Unterausschuss
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bare metal stent
CABG	Koronaren Bypasschirurgie
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMP	Disease-Management-Programme
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HR	High Risk
ISR	In-stent restenosis
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LR	Low risk
MACE	Major adverse cardiac events
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
p-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized controlled trial
SCAI	Society of Coronary Angiography and Interventions
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SN	Stellungnahme
SSK	Strahlenschutzkommission
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	„Thrombolysis-in-myocardial-infarction“-Klassifikation (semiquantitative Einteilung des koronaren Perfusionsgrades)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
TLR	Target lesion revascularization, (Revaskularisation im Bereich der initialen Stentimplantation)
TRIAS HR	TRI-Stent Adjudication Study–High Risk of Restenosis
TRIAS LR	TRI-Stent Adjudication Study–Low Risk of Restenosis
TVR	Target vessel revascularization (Revaskularisation in der Zielläsion)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenfreisetzen Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig. Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Berichte Nr. 138) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). In weiteren Beratungen des G-BA wurden auch die Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens zu dem o. g. Beschluss berücksichtigt. Der G-BA stellte eine Unterlegenheit, d. h. schlechtere patientenrelevante Resultate der Anwendung von AK-Stents gegenüber DES fest und dokumentierte dies in den jeweils veröffentlichten Tragenden Gründen sowie der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beschluss (www.g-ba.de). Der G-BA stellte dabei außerdem fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen. Zusätzlich wurde ausgeführt, dass die Bewertung des Einsatzes der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, noch Gegenstand weiterer Beratungen sei. Es

wurde ferner dargelegt, dass für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gegenwärtig geeignete Studien durchgeführt würden.

Der G-BA hat nach Inkrafttreten des genannten Beschlusses weitere Beratungen zum AK-Stent durchgeführt und dabei sowohl eine erneute Literaturrecherche vorgenommen als auch die Ergebnisse von Fachgesprächen mit Sachverständigen berücksichtigt und die Leitlinienrecherche aktualisiert. Es wurde deutlich, dass das Anwendungsfeld von DES, anders als bei der Aufnahme der Beratungen angenommen, wesentlich über die Behandlung von Koronargefäßstenosen mit hohem Restenoserisiko hinausgeht. Den Aussagen der Sachverständigen sowie den relevanten aktuellen Leitlinien^{1,2} ist zu entnehmen, dass DES in einem breiten Spektrum von Koronargefäßstenosen zur Anwendung empfohlen werden, sofern nicht (relative) Kontraindikationen für eine bei DES über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erforderliche duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) ihren Einsatz verhindern. Für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko wurde zunächst angenommen, dass hier primär rein metallene (bare-metal) Stents (BMS) zur Anwendung kommen. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse müssen nunmehr auch die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko differenziert werden in solche, bei denen ein DES in Betracht kommt und solche, bei denen dies aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht der Fall ist.

Entscheidend für die weitere Bewertung war dabei die Frage, ob der Nutzen des AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die ein DES in Betracht kommt, belegt ist sowie ggf. die Frage, ob der Einsatz eines AK-Stents hier das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat daher am 31.10.2013 die Fachberatung Medizin des G-BA damit beauftragt, eine „Literaturrecherche inklusive Auswertung zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko“ durchzuführen, sowohl im Vergleich zu BMS wie auch zu DES. Zusätzlich sollte eine Leitlinienrecherche erfolgen.

A-2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

In dem für die Bewertung der AK-Stents maßgeblichen „TRIAS“-Studienprogramm bzw. den beiden Studien TRIAS-HR („high risk“) und TRIAS-LR („low risk“) (die Risiken jeweils bezogen auf das Risiko für das Auftreten von Restenosen) wurde unter Bezug auf ältere Leitlinien³ davon ausgegangen, dass DES primär für Läsionen mit hohem bzw. höherem Restenoserisiko eingesetzt würden⁴. Die TRIAS-HR-Studie stellt nach wie vor die einzige hinreichend belastbare Grundlage dar, um die Anwendung des AK-Stents in Bezug auf dessen Nutzen im Vergleich zum DES zu bewerten. Die Studie für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko (TRIAS-LR-Studie) wird mit einem BMS als Vergleichstherapie durchgeführt. Diese Behandlung entspricht nicht mehr ganz den aktuellen Leitlinien, da auch für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko der DES empfohlen wird, sofern keine (relativen) Kontraindikationen für eine längere duale Thrombozytenaggregationshemmung vorliegen. Mit der Frage, ob der AK-Stent hier eine Alternative zum BMS, der in einigen

¹ ECS/ EACTS Guideline on myocardial revascularization; European Heart Journal (2010) 31, 2501-2555; Neumann et al. 2012. Kardiologie 2012 • 6:94-104

² Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2014) 35, 2541-2619

³ ESC Guidelines. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. European Heart Journal (2005) 26, 804-847

⁴ Klomp et. al. 2009. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009;158:527-532.e1

Konstellationen bevorzugt werden könnte (damit der Patient so kurz wie möglich einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und damit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt ist), darstellt, hat sich das TRIAS-Studienprogramm in der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN 47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis⁵) beschäftigt. In diese Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose eingeschlossen und der Einsatz des AK-Stents in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte mit einem BMS verglichen⁶. Diese Studie wurde mittlerweile gestoppt und es liegen zum jetzigen Zeitpunkt – trotz Nachfragen bei der Studiengruppe – noch keine Ergebnisse aus dieser Studie vor. Ein bevorzugter Einsatz von AK-Stents gegenüber dem BMS würde sich dann begründen, wenn bei gleich kurzer Erforderlichkeit der DTAH Vorteile bezüglich der Raten von Stentthrombosen, Restenosen oder anderen patientenrelevanten Endpunkten konstatiert werden könnten. Dies konnte bisher nicht auf ausreichendem Evidenzniveau gezeigt werden, so dass bisher weder ein Nachweis für die Wirksamkeit des AK-Stents im Vergleich zum BMS noch zum DES vorliegt. Ein Einsatz der AK-Stents ist daher in der Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko nicht gerechtfertigt, da mit DES und bei Vorliegen entsprechender Kontraindikationen mit dem BMS nach heutigem Erkenntnisstand für diese Patienten gute bzw. vergleichbare Alternativmethoden zur Verfügung stehen.

Es liegen somit keinerlei Daten zum Nutzen des AK-Stents in der Gruppe von Patienten vor, die ein niedriges Restenoserisiko haben und bei denen gleichzeitig die Anwendung eines DES in Betracht kommt. Der AK-Stent lässt somit derzeit kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative entsprechend §137c Abs. 1 SGB V bzw. entsprechend 2. Kapitel § 14 Absatz 3 und Absatz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) erkennen. Es liegen bisher keine Daten vor, die erwarten lassen, dass der AK-Stent in dieser Patientengruppe den DES hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen oder zumindest gleichwertig ist. Ferner ist nicht erkennbar, dass eine derartige Studie mit entsprechendem Vergleich in Planung bzw. bei der derzeitigen Versorgungssituation notwendig ist. Es ist demnach sachgerecht, den Ausschluss der Anwendung von AK-Stents unabhängig vom Restenoserisiko auf alle Patientinnen und Patienten zu erweitern, für die der Einsatz eines DES in Betracht kommt.

A-2.3 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Grundsätzlich ist die Anwendung von perkutanen Revaskularisationen sowohl im stationären als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar; insbesondere bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte jedoch gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie KHK eine stationäre Behandlung erfolgen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit wird daher verzichtet.

⁵ <http://www.isrctn.com/search?q=47701105>

⁶ Klomp M, Beij M, Verouden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009; 158: 527-532.

A-2.4 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da von einem geringeren Nutzen in Kombination mit einem erhöhten Risiko/Schaden bei der Behandlung mit AK-Stents gegenüber DES bei Patienten auszugehen ist, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist eine (sektorspezifische) Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Einbeziehung von Kostengrößen nicht angemessen. Geringerer Nutzen bzw. höheres Risiko/Schaden kann nicht durch ggf. geringere Kosten aufgewogen werden, deren Einbeziehung daher nicht relevant ist.

A-2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren inklusive der ausführlichen Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ist im Kapitel B des Abschlussberichts dokumentiert.

Während des mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde vorgetragen, dass neuere Erkenntnisse vorliegen würden, die nicht bereits in der schriftlichen Stellungnahme enthalten waren. Dabei sollte es sich unter anderem um Langzeitergebnisse der sogenannten TRIAS-Pilotstudie handeln. Ferner wurde vorgetragen, dass in absehbarer Zeit auch noch Langzeitergebnisse der TRIAS-HR-Studie vorliegen sollten.

Der G-BA hat in Folge dieser Aussagen die Beschlussfassung um mehr als 15 Monate zurückgestellt und in dieser Zeit mehrfach Kontakt mit der TRIAS-Studiengruppe aufgenommen, um entsprechende Datenauswertungen zu erhalten. Diese sind jedoch nicht zur Verfügung gestellt worden.

Im der Stellungnahme zugrunde liegenden Beschlussentwurf war neben dem Ausschluss des AK-Stents für Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko ein DES in Betracht kommt, eine Aussetzung der Beratungen zum Einsatz des AK-Stents bei Patienten, für die der Einsatz eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, vorgesehen. Die Aussetzung sollte in Erwartung einer Auswertung der Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie bis Ende Juni 2016 gelten, da diese den primären Endpunkt der Studie darstellen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vorgetragen, dass diese Ergebnisse bereits für den März 2015 zu erwarten sein würden. Da dieser Zeitpunkt mittlerweile verstrichen und die Studie im ISRCTN-Studienregister als gestoppt registriert ist (ISRCTN47701105), hat der G-BA auch zu dieser Studie um Übersendung von Datenauswertungen gebeten. Dies ist ebenfalls nicht erfolgt.

Als Konsequenz hatte der G-BA den Beschluss auf der vorliegenden Ergebnisgrundlage zu treffen. Der Beschluss ergänzt daher nunmehr den bestehenden Ausschluss für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko um den Ausschluss für Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt. Zu den Patientengruppen mit hohem bzw. niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, sind derzeit Beschlüsse in Vorbereitung.

Im Ergebnis führt das Stellungnahmeverfahren zu folgender Neufassung des Beschlusssentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

In § 4 Absatz 2 („Ausgeschlossene Methoden von der Krankenhausbehandlung und klinischen Studien“) wird unter Nummer 1 (Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen) nach 1.1 die folgende Nummer angefügt:

„1.2 Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“

Die Tragenden Gründe zum Beschluss wurden entsprechend angepasst und insbesondere die Passagen zur Aussetzungsbegründung gestrichen.

A-3 Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

A-4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
30.03.2011		Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.08.2011	G-BA	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
03.11.2011	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.02.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.03.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
15.03.2012	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des Nutzens antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko
10.08.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.0, Stand: 10. August 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“
10.09.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.1, Stand: 7. September 2012 „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
29.11.2012	UA MB	Annahme des Rapid Reports des IQWiG „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ als auftragsgemäß
ab 29.11.2012	UA MB	Beratung der antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko
21.03.2013	Plenum	Ausschluss des Einsatzes von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.
28.05.2013	AG Koronare Stents	Fachgespräch mit Sachverständigen
22.11.2013	AG Koronare Stents	Beratung der beauftragten Literaturrecherchen und deren Auswertung
30.01.2014	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Ergebnisse der AG Koronare Stents • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
18.02.2014		Stellungnahme der DGK
17.03.2014		Stellungnahme der BÄK
17.03.2014		Stellungnahme der DGTHG
17.03.2014		Stellungnahme von ObusNeich
17.03.2014		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
28.05.2014	UA MB	Anhörung
bis 08.2015		Anfragen bei ObusNeich und der TRIAS Studiengruppe zu den Ergebnissen der TRIAS Pilot-, TRIAS HR- und TRIAS LR Studie
29.10.2015	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der Beratungen im UA MB zu den entsprechenden Beschlussdokumenten
27.11.2015	Plenum	Beschlussfassung
02.02.2016		Nichtbeanstandung vom BMG
22.02.2016		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
23.02.2016		Inkrafttreten des Ausschlusses bzgl. des Einsatzes von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt.

A-5 Fazit

Im Ergebnis der Nutzenbewertung und der Notwendigkeitsbetrachtung kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass der Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronaren Stenosen mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht notwendig ist. Nach den vorliegenden Erkenntnissen ist der Nutzen nicht hinreichend belegt.

Nach § 137c Abs. 1 SGB V ist bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch zu bewerten, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das Vorhandensein eines solchen Potenzials wird für diese Patientengruppe nach eingehender Abwägung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verneint.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Die Anwendung von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall bleiben hiervon gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) unberührt.

A-6 Beschluss



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 22. Februar 2016
BAnz AT 22.02.2016 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents
zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko**

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 20. August 2015 (BAnz AT 03.11.2015 B8), wie folgt zu ändern:

I.

In § 4 Absatz 2 (ausgeschlossene Methoden im Rahmen der Krankenhausbehandlung und klinischer Studien) wird in Nummer 1 (Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen) nach Nummer 1.1 folgende Nummer 1.2 angefügt:

„1.2 Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag auf Bewertung



GKV-Spitzenverband · Mittelstraße 51 · 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin
Per E-Mail

Diedrich Bühler
Abteilung Medizin

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin
Mittelstraße 51 · 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

Berlin, 30. März 2011

Antrag zur Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß §137c SGB V

Sehr geehrter Herr Doktor Deisler,

hiermit stellen wir einen Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß §137c SGB V.

Methode

Bei der zugrunde liegenden Behandlungsmethode wird ein mit Antikörpern beschichteter Stent (im folgenden als AK-Stent bezeichnet) in verengte Koronargefäße eingeführt, um diese nach Aufweitung offenzuhalten. Der einzige bisher verfügbare AK-Stent ist das Produkt Genous™ Bio-engineered R Stent™. Seine Beschichtung besteht aus monoklonalen Mausantikörpern, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 gerichtet sind. CD34 wird sowohl von hämatopoetischen Stammzellen als auch von endothelialen Vorläuferzellen gebildet, die in geringen Mengen im Blut zirkulieren und mit Hilfe der Antikörper auf der Stentoberfläche angereichert werden sollen. Auf diese Weise soll eine rasche Auskleidung des Stentlumens mit Endothelzellen induziert werden, was wiederum zu einer Verringerung von Restenosen oder von Thrombosen führen und die Einnahmedauer von Thrombozytenaggregationshemmern verkürzen soll. Nach unserer Einschätzung liegen zu dieser Methode, für die das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) seit 2007 kontinuierlich den NUB Status 1 erteilt hat, keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse vor, die eine Nutzen-Schaden-Abwägung erlauben.

Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemäß §217a SGB V · Institutionskennzeichen (IK) 109911114
Commerzbank (früher Dresdner) BLZ 120 800 00 Konto 4102 030 405 · SEB Bank BLZ 100 101 11 Konto 1702 863 200



Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den relevantesten Volkskrankheiten. Zu ihrer Behandlung stehen je nach Art und Ausprägung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland mehr als 300.000 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt und ca. 270.000 Stents implantiert. Der Behandlungserfolg solcher Interventionen wird jedoch durch das Auftreten von Restenosen – und hier insbesondere von In-Stent-Restenosen – gemindert. Ihre Ursache liegt in einem unkontrollierten Wachstum des Zellgewebes der Gefäßinnenwand, das als Reaktion auf eine Gefäßverletzung oder als Fremdkörperreaktion verstanden wird und 15 – 50 % der Stentimplantate betrifft.

Bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko werden zunehmend Medikament freisetzende Stents (DES) implantiert, da Studien gezeigt haben, dass durch den Einsatz dieser Produkte die Restenose- bzw. die Reinterventionsrate gesenkt werden kann. Es werden allerdings auch Nachteile diskutiert, die mit dem Einsatz von DES einhergehen können, wie z.B. die begrenzte Wiederholbarkeit, Entzündungsrisiken oder eine mögliche verzögerte Besiedlung dieser Stents mit Endothelzellen und ein daraus resultierendes erhöhtes Stentthromboserisiko. Ein wesentliches Anwendungsrisiko des AK-Stents liegt insbesondere in der herstellerseitig als Einsatzvorteil deklarierten frühzeitigen Absetzung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung begründet.

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die verfügbare Evidenz zur beantragten Methode ist unzureichend: Bisher liegt für die Anwendung des AK-Stents kein abgeschlossenes RCT vor. Ein monozentrisches RCT („Investigator initiated single-centre TRI-stent Adjudication Study“, TRIAS) wurde nach einer ungeplanten Zwischenauswertung abgebrochen. Die Ergebnisse weisen auf eine Unterlegenheit des antikörperbeschichteten Stents gegenüber der Vergleichsintervention hin.

Details über die verfügbare wissenschaftliche Evidenz entnehmen Sie bitte der beigefügten Stellungnahme des MDS.

Im Jahr 2009 haben laut DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes insgesamt 42 Kliniken 925 Patienten mit antikörperbeschichteten Stents behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der behandelten Patienten in diesem sowie den kommenden Jahren deutlich ansteigen wird.

Derzeit erfolgt die Anwendung unter dem „NUB Status 1“, ist somit in der bisherigen Kalkulation nicht abgebildet und erzeugt damit potentiell höhere Kosten als Vergleichsinterventionen. Die Frage ob eine (kostengünstigere) Reduktion der Begleittherapie vertretbar ist, kann derzeit nichtbeantwortet werden.

Aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz zur Anwendung dieser Methode, der unten genannten Risiken sowie der verfügbaren Behandlungsalternativen ist aus unserer Sicht die Notwendigkeit eines Einsatzes des AK-Stents in der stationären Versorgung außerhalb von Studien nicht gegeben.

Alternative Behandlungsverfahren und vermeidbare Risiken

Wie oben ausgeführt werden Stenosen in Koronargefäßen durch chirurgische Methoden (Bypass-OP) oder perkutane Interventionen (Erweiterung der Stenosen mit Ballonkathetern, Einsatz von unbeschichteten oder Medikament freisetzenden Stents) behandelt. Bei den perkutanen Interventionen liegen Daten für den Einsatz von Metallstents (BMS) bzw. von DES vor, auf deren Basis eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden kann. Die Anwendung von BMS und DES hat bereits Eingang in Leitlinienempfehlungen gefunden.

Ein wesentliches Anwendungsrisiko von AK-Stents ergibt sich aus der Herstellerangabe, die notwendige Thrombozytenaggregationshemmung könne auf ca. vier Wochen reduziert werden. Diese Empfehlung ist durch keine Studienergebnisse belegt. Sie könnte daher zu einer Erhöhung von Schadensereignissen führen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall).

Aufgrund der Neuheit der Methode, des Potentials einer Anwendungsausweitung und der angegebenen Risiken schlagen wir vor, die Beratungen prioritär zu behandeln.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Diedrich Bühler

Literatur/Anlagen

MDS-Gutachten zum Einsatz antikörperbeschichteter Stents in der interventionellen Kardiologie

A-7.2 Nichtbeanstandung des BMG



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 2. Februar 2016

AZ 213-21432-34

— vorab per Fax: 030 - 275838105

— **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 27. November 2015**
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung
von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem
Restenoserisiko

— Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 27. November 2015 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 8: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Stellungnahmeverfahren

Das Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5 sowie 92 Abs. 7d SGB V wurde in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der VerfO durchgeführt und wurde am 13. Februar 2014 eingeleitet.

B-1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Die Frist zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme endete am 17. März 2014.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das eingeleitete Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme
§ 91 Abs. 5 SGB V	BÄK	17.03.2014
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften	
	AWMF-Fachgesellschaften	
	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	18.02.2014
	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	17.03.2014
	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Keine SN
	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Keine SN
	Non AWMF-Fachgesellschaften <i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>	
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller	
	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	Keine SN
	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Keine SN
	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Keine SN
	Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	Keine SN
	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Keine SN
	Europäische Herstellervereinigung für	Keine SN

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme
	Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V (SPECTARIS)	Keine SN
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	Keine SN
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	Keine SN
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	Keine SN
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	Keine SN
	Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	Keine SN
§ 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	betroffene Medizinproduktehersteller	
	OrbusNeich Medical GmbH	17.03.2014

Die Stellungnahmeberechtigten erhielten die im Kap. B-4.1 und B-4.2 abgebildeten Beschlussentwürfe und Tragenden Gründen sowie die Zusammenfassenden Dokumentationen, Stand 30.01.2014 und 06.02.2014.

B-1.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Die folgende Übersicht umfasst die Argumente der Stellungnehmenden und deren Auswertung.

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Auswertung der Stellungnahmen
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-forschung e.V.	BE	<p>„Aufgrund der derzeitigen Datenlage und der heute gängigen klinischen Praxis mit Einsatz von DES auch bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko (gemäß Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC)) votieren wir nach ausführlicher Diskussion in unserer Fachkommission für Klinische Kardiologie einstimmig für die Position 2, d.h.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einen Ausschluss des Einsatzes von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES in Betracht kommt, und 2. eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt, bis zum 30. Juni 2016.“ 	<p>Vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens und der aktuellen Leitlinienempfehlungen erfolgte eine Änderung des Beschlussentwurfs der Position 1 dahingehend, dass der AK-Stent in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko bei denen der DES in Betracht kommt, aus der Behandlung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen werden soll.</p> <p>Zur 2. Gruppe (DES kommt nicht in Betracht) wird momentan eine Beschlussfassung im G-BA vorbereitet.</p>
	Begründung	<p>„Die noch ausstehende TRIAS-LR Studie (BMS vs. AK-beschichteter Stent bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose) kann bei den bekannten Rekrutierungsschwierigkeiten selbst bei fristgerechtem Studienverlauf nur bedingt Auskunft über das Therapiepotential von AK-beschichteter Stents geben, da mittlerweile entsprechend der Leitlinie der ESC die meisten Patienten unabhängig ihres Restenoserisikos mit DES behandelt werden. Somit ist bei</p>	<p>Dieses einstimmige Votum der Fachgesellschaft sowie ihre Begründung werden zur Kenntnis genommen, insbesondere dass nach Ansicht der Fachgesellschaft einzig bei denjenigen Patientinnen und Patienten theoretisch noch ein Therapiepotential besteht, bei denen kein DES eingesetzt werden kann. Die einstimmige</p>

		<p><i>Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko für AK-beschichtete Stents kein zusätzliches Therapiepotential zu erwarten. Die Tatsache, dass AK-beschichtete Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko dem DES unterlegen war (TRIAS-HR Studie), unterstreicht diese Einschätzung noch. Einzig bei Patientinnen und Patienten bei denen kein DES eingesetzt werden kann, besteht theoretisch noch ein Therapiepotential für den Einsatz AK-beschichteter Stents. Deshalb sollte wie vorgeschlagen das Bewertungsverfahren für diese Patientengruppe bis Mitte 2016 ausgesetzt werden. Wobei auch hier kritisch erwähnt werden muss, dass Patienten mit Kontraindikation für einen DES aus der TRIAS-LR Studie ausgeschlossen werden.“</i></p>	<p>Befürwortung eines Ausschlusses des AK-Stents für Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko der Einsatz eines DES in Betracht kommt, wird ebenfalls zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wurden dem G-BA im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren sowie zur Anhörung auch auf mehrmalige Nachfrage hin keine Daten aus den TRIAS-Studien zur Verfügung gestellt und die TRIAS-LR-Studie ist im Studienregister als gestoppt gekennzeichnet. Es liegen somit keinerlei Daten zum Nutzen des AK-Stents in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz des DES in Betracht kommt, vor. Außerdem ist bei der derzeitigen Versorgungssituation auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben. Daher wurde der Beschlussentwurf dahingehend angepasst, dass ein Ausschluss des AK-Stents aus der Krankenversorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung vorgeschlagen wird bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der DES in Betracht kommt.</p> <p>Zur Gruppe der Patienten, bei denen der DES nicht in Betracht kommt, wird momentan eine gesonderte Beschlussfassung im G-BA vorbereitet.</p>
--	--	---	--

<p>Bundesärzte- kammer</p>	<p>BE</p>	<p><i>„Die Bundesärztekammer befürwortet die in beiden Beschlussentwürfen vorgesehene Aussetzung der Bewertung für den Einsatz von AK-Stents bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt (unabhängig vom Restenoserisiko).“</i></p>	<p>Zur Gruppe der Patienten, bei denen der DES nicht in Betracht kommt, wird momentan eine gesonderte Beschlussfassung im G-BA vorbereitet.</p>
		<p><i>„Zur Frage der Bewertung von AK-Stents bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko ist aus Sicht der Bundesärztekammer zunächst anzumerken, dass Unterschiede in der Interpretation der vorliegenden Evidenz bestehen, insbesondere der Evidenz aus Fachgesprächen mit Sachverständigen und der Auswertung von Leitlinien. Hierzu korrespondierend liegen nicht nur zwei Versionen von tragenden Gründen, sondern auch zwei Versionen der zusammenfassenden Dokumentation der Beratungen im Unterausschuss vor.“</i></p> <p><i>„Sinngemäß übereinstimmend wird darin darauf hingewiesen, dass Gespräche mit Experten insbesondere Zweifel am Stellenwert der Einteilung von Patienten in Risikoklassen für Restenosen geweckt hätten bzw. kontrovers diskutiert worden seien.“</i></p> <p><i>„In der zur Position 2 gehörenden Dokumentation wird weiterhin ausgeführt, dass eher das Blutungsrisiko der Patienten leitend für Therapieentscheidung sei und die klinische Realität eher durch eine Aufteilung in Patienten, bei denen DES eingesetzt werden, und in Patienten, für die DES nicht als therapeutische Alternative in Betracht kommen, abzubilden sei. Die relevanten aktuellen Leitlinien würden DES regelmäßig und unabhängig vom Restenoserisiko in einem breiten Spektrum von Koronargefäßstenosen empfehlen.“</i></p> <p><i>„In der zur Position 1 gehörenden Dokumentation wird hingegen herausgestellt, dass in Leitlinien durchaus auf die</i></p>	<p>Die Zusammenfassende Darstellung der vorliegenden Texte durch die BÄK wird zur Kenntnis genommen.</p>

		<p><i>unterschiedlichen Risikoprofile für Restenosen Bezug genommen werde und dementsprechend unterschiedliche Behandlungsempfehlungen ausgesprochen würden. Auch werde eine vorrangige Verwendung von DES nicht in allen Leitlinien einheitlich empfohlen.“</i></p>	
<p>Sicht der BÄK</p>		<p><i>„Unabhängig von der Frage der Interpretation vorliegenden Leitlinienmaterials dürfte aus Sicht der Bundesärztekammer festzuhalten sein, dass aus Leitlinien derzeit keine eindeutigen Antworten bezüglich Über- oder Unterlegenheit von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil zu extrahieren sind. Daher rückt in beiden Positionen die Betrachtung der verfügbaren Studien verstärkt in den Fokus. Position 1 verweist dementsprechend zu Recht auf noch zu erwartende Studienerkenntnisse. Es ist dabei allerdings anzumerken, dass die diesbezüglichen Studien den Vergleich von AK-Stents mit BMS beinhalten. An dieser Stelle gibt Position 2 den nicht minder berechtigten Hinweis, dass der breite Einsatz von BMS möglicherweise nicht mehr der klinischen Realität entspricht, und das Studienergebnis demzufolge nur begrenzt Aufschluss darüber geben wird, in welchem Verhältnis AK-Stents und DES bei der Behandlung von Niedrigrisikopatienten stehen würden. Die Überlegung, dass der postulierte biomedizinische Wirkungsmechanismus von AK-Stents gegenüber DES bezüglich der Verhinderung von Restenosen sich nicht nur in der Gruppe von Hochrisikopatienten als unterlegen erweist, ist nicht von der Hand zu weisen, sie ist aber auch – mangels Studienergebnissen – spekulativ.“</i></p> <p><i>„Im Ergebnis lässt sich aus den Argumenten weder ein sofortiger Ausschluss der Methode ableiten, noch erscheint die Perspektive, in 2020 eine eindeutige Antwort zu erhalten, sonderlich erfolgversprechend. Allein die Antizipation weiterer Fortschritte</i></p>	<p>Der G-BA nimmt die Empfehlung sowie die zugehörige Begründung der Bundesärztekammer zur Kenntnis, weist allerdings darauf hin, dass die geplante Leistungseinschränkung sich ausschließlich auf Patienten bezieht, die mit einem DES behandelt werden können.</p> <p>Die Empfehlungen in den Leitlinien der ESC wurden nach dem Stellungnahmeverfahren verändert. In der Neufassung der ESC-Guideline aus dem Jahr 2014 wird die Empfehlung für die Verwendung von DES nochmals ausgeweitet, indem darin v.a. die neuen DES auch noch für weitere Patientengruppen empfohlen werden.</p> <p>Der Beschlussentwurf der Position 1 wurde dahingehend angepasst und geändert.</p>

		<p><i>bei der Modifikation von Stents oder anderer Methoden der Koronarintervention lassen erwarten, dass schon in wenigen Jahren andere Fragestellungen in den Vordergrund gerückt sein werden.“</i></p> <p><i>„Angesichts der nicht eindeutigen Entscheidungsgrundlage empfiehlt die Bundesärztekammer, das methodische Spektrum zur Behandlung von Koronargefäßstenosen vorerst nicht einzuschränken, AK-Stents also derzeit nicht den auszuschließenden Methoden zuzuordnen, sondern die weitere Beobachtung zuzulassen. Die weitere Anwendung wäre durch entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen zu flankieren. Sollten sich dabei oder aus einer der laufenden Studien jedoch die Vorbehalte gegen AK-Stents auch bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko verdichten, erschiene ein zwischenzeitlicher Beschluss zum Versorgungsausschluss auch kurzfristig gerechtfertigt.“</i></p>	
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	BE, TrGr	<p><i>„In der o.a. Angelegenheit möchte die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hiermit ihr Stellungnahmerecht wahrnehmen und Ihnen fristgerecht mitteilen, dass die DGTHG für die Position 2 votiert. Die übermittelten Tragenden Gründe der Position 2 (Fassung vom 30.01.2014) [werden] inhaltlich befürwortet.“</i></p>	Der G-BA nimmt das Votum der DGTHG zur Kenntnis.
OrbusNeich Medical GmbH	Pos. 1 Gesetzliche Voraussetzungen	<p><i>„Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie der Einsatz von AK-Stents werden – anders als im ambulanten Bereich – im Krankenhaus erstattet, solange sie nicht nach § 137c SGB V ausgeschlossen sind. Es gilt im stationären Bereich der Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Dieser Grundsatz trägt dem besonderen Bedarf der stationär behandelten Patienten nach alternativen Behandlungsmethoden Rechnung. Der Gesetzgeber will mit der Regelung des § 137c</i></p>	Der G-BA nimmt die Darstellung der Rechtsauffassung des Stellungnehmenden in Bezug auf die Regelungen des § 135 und § 137c SGB V sowie die Darstellung der Intentionen des Gesetzgebers seitens des Stellungnehmenden zur Kenntnis.

	<p><i>SGB V ausdrücklich die Innovation im Krankenhaus fördern. Der medizinische Fortschritt darf nicht behindert werden (BT Drucks. 14/1245, S. 90). Dies widerspricht auch nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot: Die Krankenhäuser haben – insbesondere wegen der Pauschalvergütung – ein eigenes Interesse daran, nur wirtschaftliche Maßnahmen einzusetzen. Zudem sind die Ärzte selbst berufsrechtlich verpflichtet, zweckmäßig und wirtschaftlich zu behandeln. Der Ausschluss neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus soll folglich zu Recht die Ausnahme sein.</i></p> <p><i>Zum Schutz innovativer Methoden sind die Voraussetzungen für einen Ausschluss daher eng gefasst. Dies ergibt sich auch aus der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c (BT-Drucks. 17/6906, S. 86). Demnach hat "der Gemeinsame Bundesausschuss in der Vergangenheit nach erfolgter sektorenübergreifender Nutzenbewertung zunehmend gleichgeartete Beschlüsse für den ambulanten und stationären Bereich gefasst. Während negative Entscheidungen wegen des geltenden Verbots mit Erlaubnisvorbehalt in § 135 SGB V auf den status quo in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung grundsätzlich keine Auswirkungen haben, bedeutet eine entsprechende Ausschlussentscheidung für den stationären Bereich, dass eine Methode, die zuvor wegen der nach § 137c SGB V geltenden Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im Krankenhaus zur Verfügung gestanden hat, nun grundsätzlich nicht mehr allgemein zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, die zutreffend eine sektorenübergreifende Nutzenbewertung als Ausgangspunkt haben, berücksichtigen auf Grundlage des geltenden Rechts nicht hinreichend den besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau</i></p>	
--	---	--

	<p><i>belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten."</i></p> <p><i>Die Gesetzesbegründung macht noch einmal den Unterschied zwischen einer Bewertung nach § 135 SGB V (ambulanter Bereich) und nach § 137c SGB V (stationärer Bereich) klar: Im Rahmen des § 137c SGB V muss der Gemeinsame Bundesausschuss die engen Voraussetzungen des § 137c SGB V für einen Ausschluss beachten, um dem oben genannten Bedarf der Patienten gerecht zu werden und ihnen nicht ohne Notwendigkeit die Behandlung mit innovativen bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten Methoden im Krankenhaus zu versagen.</i></p> <p><i>Die konkreten Voraussetzungen ergeben sich aus § 137c SGB V:</i></p> <p><i>"Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die</i></p>	
--	--	--

	<p><i>Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e."</i></p> <p><i>Der Gemeinsame Bundesausschuss darf eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode nur ausschließen, wenn der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist und sie kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das bedeutet, der Gemeinsame Bundesausschuss muss zunächst darlegen, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet die Methode im Versorgungskontext in Hinblick auf etablierte therapeutische Alternativen. Er prüft den Nutzen einer Methode nach den Maßstäben und Kriterien evidenz-basierter Medizin. Dies bedeutet jedoch nicht, dass er sich auf Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten beschränken darf. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der GBA-VerfO eine Nutzen-Schaden-Abwägung aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen vorzunehmen.</i></p> <p><i>Bisher gibt es zum Einsatz von AK-Stents in den Patientengruppen 1 bis 3 (LR-DES, LR-Non-DES, HR-Non-DES) keinen Beleg in positiver oder negativer Hinsicht. Ein Nutzen oder gegebenenfalls mangelnder Nutzen kann aber durch die Ergebnisse einer noch laufenden Studie belegt werden: Für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz</i></p>	<p>Der G-BA nimmt ferner die Darstellungen des Herstellers zur TRIAS-LR-Studie zur Kenntnis, in denen dargestellt wird, dass das untersuchte Patientenkollektiv sich auf solche Patienten bezieht, die ein niedriges Restenoserisiko aufweisen und für die der Einsatz eines DES in Betracht kommt. Diese Aussage erscheint insofern allerdings nicht nachvollziehbar, als dass in den Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt wird, dass eine Indikationsstellung zum Einsatz eines DES ein Ausschlusskriterium darstellt (Ausschlusskriterium Nr. 7: A target lesion(s) with an indication for treatment with a Drug-Eluting Stent (DES); vgl. Studienregistereintrag ISRCTN47701105).</p> <p>Komparator in dieser Studie ist der BMS; folglich kann die Studie lediglich die Frage beantworten, ob der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, die alternativ mit einem BMS behandelt werden sollen, gegenüber dem BMS überlegen ist.</p> <p>Es wurden dem G-BA auch auf mehrmalige Nachfrage hin keine Daten aus den TRIAS-Studien zur Verfügung gestellt und die TRIAS-LR-Studie ist im Studienregister als gestoppt gekennzeichnet. Es liegen somit keinerlei Daten zum Nutzen des AK-Stents in der</p>
--	--	---

		<p>von DES in Betracht kommt, läuft derzeit noch die TRIAS-LR-Studie [1]. Dies zeigt Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aus Sicht der Patienten und Ärzte – die TRIAS-LR-Studie ist eine von Ärzten initiierte Studie (ein sogenannter "Investigator Initiated Trial") – ist der DES-Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko allein keine ausreichende therapeutische Alternative. Eine (weitere) Behandlungsalternative ist erforderlich; ansonsten hätten die Ärzte ein anderes Studiendesign gewählt oder einfach DES eingesetzt. - Die TRIAS-LR Studie generiert noch medizinisch aussagekräftige Daten für Patienten mit geringem Restenoserisiko, für die der Einsatz von DES in Betracht kommt. Mit diesen Daten kann der Nutzen oder der mangelnde Nutzen des Einsatzes von AK-Stents belegt werden. <p>Dies berücksichtigend kann und wird der Gemeinsame Bundesausschuss – wie Position 1 zeigt – die Nutzenbewertung bezüglich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, und bei Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, daher noch nicht abschließen; es ist nämlich zu erwarten, dass die Studie Ergebnisse liefert, mit denen der Nutzen hinreichend belegt werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss übt daher in Position 1 sein Ermessen fehlerfrei aus, indem er gemäß § 14 Abs. 1, 2. Spielstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO das Beschlussverfahren aussetzt.“</p>	<p>Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz des DES in Betracht kommt, vor.</p> <p>Da bei der derzeitigen Versorgungssituation auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, bei Patienten die einen DES bekommen können, gegeben ist, wurde der Beschlussentwurf der Position 1 angepasst und es wird der Ausschluss des AK-Stents aus der Krankenversorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung vorgeschlagen bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der DES in Betracht kommt.</p> <p>Zur Gruppe der Patienten, bei denen der DES nicht in Betracht kommt, wird momentan eine gesonderte Beschlussfassung im G-BA vorbereitet.</p>
	<p>Pos. 1 Dauer</p>	<p>„Auch die Dauer der Aussetzung wie sie in Position 1 vorgesehen ist, ist angemessen:</p>	<p>Das Votum wird zur Kenntnis genommen. Da jedoch die TRIAS-LR-Studie im</p>

	<p>der Aussetzung</p>	<p><i>Die Rekrutierung in der TRIAS-LR Studie wurde nach neusten Informationen Ende Februar eingestellt. Die Nachbeobachtung und Auswertung der Studie wird mit den bereits eingeschlossenen über 850 Patienten durchgeführt. Die ersten Daten zum primären (12-Monats-) Endpunkt dürften daher – deutlich früher als ursprünglich angenommen – bereits Ende März 2015 vorliegen. Die gesamte Nachbeobachtung der TRIAS-LR-Studie ist allerdings auf fünf Jahre angesetzt. Die aus der Nachbeobachtung gewonnenen Daten und langfristigen Ergebnisse sind für eine abschließende Beurteilung auch durchaus relevant: Bereits die Zwei-Jahres-Ergebnisse der TRIAS-HR-Pilotstudie zeigten, dass sich in der langen und sehr langen Frist die Unterschiede im primären Endpunkt zwischen den beiden Gruppen (dort: AK-Stent vs. DES) verringerten [2].</i></p> <p><i>Eine Aussetzung des Verfahrens bis zum 1. Januar 2020 – wie in Position 1 vorgeschlagen – ist daher sachgerecht und geboten. In jedem Fall sollten aber die ersten Ergebnisse der 12-Monats-Endpunkte abgewartet werden.“</i></p>	<p>Studienregister als gestoppt gekennzeichnet ist und dem G-BA auch auf mehrmalige Nachfrage hin bis zum jetzigen Zeitpunkt (Oktober 2015) keinerlei Daten dieser Studie zur Verfügung gestellt wurden, muss der vom Hersteller genannte Zeitplan für eine Studienauswertung als zweifelhaft angesehen werden.</p>
	<p>Pos. 1 Be- schluss vom 21.03.13</p>	<p><i>„In diesem Zusammenhang möchte die OrbusNeich Medical GmbH auf das frühere Verfahren zum Einsatz ausschließlich antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko verweisen (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21. März 2013). In diesem Verfahren wurden die Fakten nicht korrekt wiedergegeben und auch eine falsche Bewertung vorgenommen. Im Rahmen der von Ärzten initiierten TRIAS-HR-Studie war der AK-Stent in einem experimentellen Setting mit einem DES verglichen worden und konnte konzeptbedingt nicht die gleiche Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen entfalten. Die Studie wurde beendet als klar wurde, dass eine Gleichwertigkeit statistisch nicht mehr erreicht werden kann. Der</i></p>	<p>Der G-BA nimmt die Auffassung des Stellungnehmenden zur Kenntnis. Es wird allerdings auf die im Zusammenhang mit dem angesprochenen Beschluss veröffentlichten begründenden Unterlagen verwiesen, in denen auch die Stellungnahmen des Herstellers im Wortlaut wiedergegeben sind und entsprechend gewürdigt wurden.</p>

	<p><i>Gemeinsame Bundesausschuss zog daraus fälschlicherweise den Schluss, dass der AK-Stent außerhalb klinischer Studien in derselben Patientenpopulation eingesetzt wird und ein Schadenspotenzial aufweist, das mit der Antikörperbeschichtung des Stents in Zusammenhang steht.</i></p> <p><i>OrbusNeich Medical GmbH hat in diesem früheren Verfahren bisher davon abgesehen, rechtliche Schritte einzuleiten und möchte nun darauf hinweisen, dass die Fehler im früheren Verfahren sich nicht auf das jetzige auswirken dürfen. OrbusNeich nimmt insoweit aber durchaus zu Kenntnis, dass das frühere Verfahren jedenfalls in Position 1 des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Referenzwirkung entfaltet und sich auf das Verfahren nicht auszuwirken scheint. Dies ist auch schon deswegen geboten, weil es im früheren Verfahren um einen anderen Vergleich und andere Patienten ging. Die Bewertung im früheren Verfahren lässt daher keinen Schluss auf die Bewertung im jetzigen Verfahren zu. Zudem war die damalige Bewertung falsch. Die Entscheidung des G-BA basierte alleinig auf dem Ergebnis einer unüblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus zum Unterschied der TRIAS-HR-Studienarme hinsichtlich des Risikos eines Myokardinfarkts. Darüber hinaus wurden weitere Aspekte, wie das zeitliche Auftreten der Myokardinfarkte und mittlerweile geänderte, internationale Definitionen eines Myokardinfarkts nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang teilt OrbusNeich Medical GmbH die Auffassung der TRIAS-Studienleitung, die sich in folgende Kernaussagen zusammenfassen lässt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Die Analyse des Auftretens der Myokardinfarkte (MIs) im AK-Stent-Studienarm zeigte vier Ereignisse, die periprozedural auftraten. Die MIs definierten sich alleinig durch leichte Enzymanstiege (Troponin), nicht jedoch</i> 	
--	---	--

		<p>durch Patientenbeschwerden. Die Ereignisse waren nicht schwerwiegend – es kam zu keinen lebensbedrohlichen Situationen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vier weitere, spontan auftretende MIs mit zeitlichem Abstand zur Stentimplantation definierten sich ebenso alleinig durch einen Enzymanstieg (Troponin). Auch bei diesen Ereignissen handelte es sich nicht um schwerwiegende Infarkte. - Die Ereignisse konnten festgestellt werden, weil das Studienprotokoll eine sorgfältige Untersuchung der Enzymwerte vorsah und weil bereits kleine Anstiege der Troponinwerte als MIs gewertet wurden. - Mittlerweile wurden die international gültigen Definitionen von MIs geändert und liegen seit 2012 in einer dritten Fassung vor. Entsprechend den neuen Definitionen ist der alleinige Enzymanstieg kein ausreichendes Kriterium mehr, einen MI festzustellen. Vor diesem Hintergrund würden einige in der TRIAS-HR-Studie festgestellten MIs heute nicht mehr als solche gezählt werden. - Aufgrund der fehlenden Studienpower, lassen sich keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf den Vergleich AK-Stent vs. DES hinsichtlich des Auftretens von MIs in der untersuchten Studienpopulation ziehen. Der Unterschied der MI-Raten in den beiden Studienarmen der TRIAS-HR-Studie war ohnehin in statistischer Hinsicht nicht signifikant und wird angesichts der neuen Definition von MIs noch kleiner. <p>Der Grund für die Beendigung der Studie wurde dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von der TRIAS-Studienleitung in einem Schreiben im Frühjahr 2013 mitgeteilt (Zitat und Übersetzung aus dem Englischen):</p>	
--	--	---	--

		<p><i>„Abschließend möchten wir klarstellen, weshalb die TRIAS HR Studie vorzeitig beendet wurde. Für den Genous Stent lag im Vergleich zum DES eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen vor, jedoch gab es keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Implantats. Der im Manuskript erwähnte „Safety Issue“ bezieht sich auf die Auffassung des Data and Safety Monitoring Boards, wonach keine weiteren Patienten einer Studie ausgesetzt werden sollten, wenn die Bemühungen [der Studiendurchführung, Anm. des Übersetzers] vergeblich geworden sind.“</i></p> <p><i>Es kann daher nicht davon gesprochen werden, dass die Studie wegen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Behandlungsmethode, bzw. des AK-Stents beendet wurde. Vielmehr wurde die Studie beendet, weil das Data and Safety Monitoring Board feststellte, dass die Studienhypothese statistisch nicht mehr belegt werden konnte und es somit nutzlos sei weitere Patienten einer klinischen, experimentellen Situation auszusetzen. Der AK-Stent wurde niemals als Behandlung mit Schadenspotenzial eingestuft.“</i></p>	
	<p>Pos. 2 Gesetzliche Voraussetzungen</p>	<p><i>„Die Position 2 des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Restenoserisiko ist rechtlich nicht zu halten:</i></p> <p><i>Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie der Einsatz von AK-Stents werden – anders als im ambulanten Bereich – im Krankenhaus erstattet, solange sie nicht nach § 137c SGB V ausgeschlossen sind. Es gilt im stationären Bereich der Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Dieser Grundsatz trägt dem besonderen Bedarf der stationär behandelten Patienten nach alternativen Behandlungsmethoden</i></p>	<p>Der G-BA nimmt die Darstellung der Rechtsauffassung des Stellungnehmenden in Bezug auf die Regelungen des § 135 und § 137c SGB V sowie die Darstellung der Intentionen des Gesetzgebers zur Kenntnis.</p>

	<p><i>Rechnung. Der Gesetzgeber will mit der Regelung des § 137c SGB V ausdrücklich die Innovation im Krankenhaus fördern. Der medizinische Fortschritt darf nicht behindert werden (BT-Drucks. 14/1245, S. 90). Dies widerspricht auch nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot: Die Krankenhäuser haben – insbesondere wegen der Pauschalvergütung – ein eigenes Interesse daran, nur wirtschaftliche Maßnahmen einzusetzen. Zudem sind die Ärzte selbst berufsrechtlich verpflichtet, zweckmäßig und wirtschaftlich zu behandeln. Der Ausschluss neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus soll folglich zu Recht die Ausnahme sein.</i></p> <p><i>Zum Schutz innovativer Methoden sind die Voraussetzungen für einen Ausschluss daher eng gefasst. Dies ergibt sich auch aus der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c (BT-Drucks. 17/6906, S. 86). Demnach hat "der Gemeinsame Bundesausschuss in der Vergangenheit nach erfolgter sektorenübergreifender Nutzenbewertung zunehmend gleichgeartete Beschlüsse für den ambulanten und stationären Bereich gefasst. Während negative Entscheidungen wegen des geltenden Verbots mit Erlaubnisvorbehalt in § 135 SGB V auf den status quo in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung grundsätzlich keine Auswirkungen haben, bedeutet eine entsprechende Ausschlussentscheidung für den stationären Bereich, dass eine Methode, die zuvor wegen der nach § 137c SGB V geltenden Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im Krankenhaus zur Verfügung gestanden hat, nun grundsätzlich nicht mehr allgemein zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, die zutreffend eine sektorenübergreifende Nutzenbewertung als Ausgangspunkt haben, berücksichtigen auf Grundlage des geltenden Rechts nicht hinreichend den</i></p>	
--	--	--

	<p><i>besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten."</i></p> <p><i>Die Gesetzesbegründung macht noch einmal den Unterschied zwischen einer Bewertung nach § 135 SGB V (ambulanter Bereich) und nach § 137c SGB V (stationärer Bereich) klar: Im Rahmen des § 137c SGB V muss der Gemeinsame Bundesausschuss die engen Voraussetzungen des § 137c SGB V für einen Ausschluss beachten, um dem oben genannten Bedarf der Patienten gerecht zu werden und ihnen nicht ohne Notwendigkeit die Behandlung mit innovativen bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten Methoden im Krankenhaus zu versagen.</i></p> <p><i>Die konkreten Voraussetzungen ergeben sich aus § 137c SGB V:</i></p> <p><i>"Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame</i></p>	
--	--	--

		<p><i>Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e."</i></p>	
	<p>Pos. 2 Nutzen- beleg</p>	<p><i>„Diese engen Voraussetzungen verkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Position 2: [...]</i></p> <p><i>Der Gemeinsame Bundesausschuss darf eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode nur ausschließen, wenn der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist und sie kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das bedeutet, der Gemeinsame Bundesausschuss muss zunächst darlegen, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet die Methode im Versorgungskontext in Hinblick auf etablierte therapeutische Alternativen. Er prüft den Nutzen einer Methode nach den Maßstäben und Kriterien evidenz-basierter Medizin. Dies bedeutet jedoch nicht, dass er sich auf Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten beschränken darf. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der GBA-VerfO eine Nutzen-Schaden-Abwägung aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen vorzunehmen.</i></p> <p><i>Position 2 plant, den Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen eine Anwendung von DES</i></p>	<p>Die Darstellung der Rechtsauffassung des Stellungnehmenden in Bezug auf die Regelungen des § 137c SGB V, insbesondere bezogen auf den Begriff des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative werden zur Kenntnis genommen. Es wird in diesem Zusammenhang auf die konkretisierenden Bestimmungen der öffentlich verfügbaren Verfahrensordnung des G-BA verwiesen.</p> <p>Bezüglich des zur Diskussion stehenden Beratungsinhalts sei erneut darauf verwiesen, dass es im Wesentlichen um die Frage geht, ob die Anwendung eines AK-Stents bei Patienten, für die eine Anwendung von DES in Betracht kommt, das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative hat oder nicht. Dies wird nicht nur aufgrund von Expertenmeinungen und Leitlinienempfehlungen verneint, sondern insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass keinerlei Studienergebnisse vorliegen, die Anhaltspunkte dafür liefern, dass es bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko</p>

	<p><i>grundsätzlich in Betracht kommt, auszuschließen, ohne dass klar wäre, dass diese Methode tatsächlich nicht zweckmäßig, nicht notwendig oder nicht wirtschaftlich ist und ihr folglich ein Nutzen fehlt.</i></p> <p><i>Bisher gibt es zum Einsatz von AK-Stents in dieser Patientengruppe 1 (LR-DES) keinen Beleg in positiver oder negativer Hinsicht. Ein Nutzen oder gegebenenfalls mangelnder Nutzen kann aber durch die Ergebnisse der noch laufenden TRIAS-LR Studie belegt werden. Dies verkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Position 2:</i></p> <p><i>Er spricht dem Einsatz eines BMS, eine durchaus etablierte Behandlungsalternative im Krankenhaus und in dieser Patientengruppe (siehe hierzu unter 1.3), pauschal jegliche Eignung als Vergleichstherapie ab. Seine Auffassung begründet er auf Aussagen von Sachverständigen und der Interpretation von Leitlinien.</i></p> <p><i>Nationale und internationale Leitlinien bieten behandelnden Ärzten stets einen Leitfaden, belassen ihnen jedoch einen Spielraum für die letztliche Therapieentscheidung. Diese Entscheidung hängt von den individuellen Gegebenheiten des Patienten ab. Das Prinzip, eine Therapieentscheidung den klinischen Experten vor Ort zu überlassen, die den individuellen Patienten sehen und einschätzen können, sollte nicht aufgeweicht oder gar ganz außer Kraft gesetzt werden. Letztendlich ist die Behandlungsentscheidung in Abstimmung mit dem Patienten und nach Abwägung aller in den Leitlinien genannten Kriterien, teils auch interdisziplinär (Heart Team) notwendig. Jegliche Einschränkungen der Leistungspflicht der GKV werden zu einer weiteren Einschränkung des Grundsatzes der Therapiefreiheit des Arztes führen.</i></p>	<p>gerechtfertigt sein könnte, anstelle eines DES einen AK-Stent einzusetzen.</p>
--	--	---

	<p><i>Die Fokussierung auf einzelne Leitlinienempfehlungen und Expertenmeinungen unter Ausblendung aller weiteren Aspekte ist daher nicht sachgerecht. Insbesondere dann nicht, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss – wie im vorliegenden Fall – durchaus weiß, dass die Leitlinien auch anders gelesen werden können: Position 1 des Gemeinsamen Bundesausschusses erkennt schließlich an, dass selbst in den Leitlinien nicht in allen Fällen und für alle Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht kontraindiziert ist, der Einsatz von DES tatsächlich empfohlen wird. Dies ist eine medizinische Tatsache und muss auch der Gemeinsame Bundesausschuss auch in Position 2 beachten: Nach § 7 Abs. 2 und § 9 Abs. 1 des 2. Kapitels der GBA-VerfO muss der Gemeinsame Bundesausschuss eine umfassende Bewertung in Bezug auf den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit vornehmen. Sämtliche Aspekte müssen in die Abwägung einbezogen und richtig gewichtet werden. Unterschiedliche Aspekte müssen sachgerecht ins Verhältnis gesetzt werden. Eine pauschale Ablehnung der Anerkennung einer Vergleichsmethode darf der Gemeinsame Bundesausschuss daher nicht vornehmen.</i></p> <p><i>Zudem erkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in Position 2 weder vorhandene (Ergebnisse der Proof-of-Concept-Studien und Registerstudien) noch zukünftigen Studiendaten (der TRIAS-LR Studie) zu AK-Stents an – mit Ausnahme der Daten bezüglich Patienten mit hohem Restenoserisiko, die ein früheres Verfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss betreffen (siehe dazu unter 2). Für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, läuft jedoch derzeit noch die TRIAS-LR-Studie [1]. Dies zeigt Folgendes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aus Sicht der Patienten und Ärzte – die TRIAS-LR-Studie</i> 	
--	---	--

		<p><i>ist eine von Ärzten initiierte Studie (ein sogenannter "Investigator Initiated Trial") – ist der DES-Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko allein keine ausreichende therapeutische Alternative. Eine (weitere) Behandlungsalternative ist erforderlich; ansonsten hätten die Ärzte ein anderes Studiendesign gewählt oder einfach DES eingesetzt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Die TRIAS-LR Studie generiert noch medizinisch aussagekräftige Daten für Patienten mit geringem Restenoserisiko, für die der Einsatz von DES in Betracht kommt. Mit diesen Daten kann der Nutzen oder der mangelnde Nutzen des Einsatzes eines AK-Stents belegt werden.</i> <p><i>Dies berücksichtigend kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung bezüglich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, daher – anders als in Position 2 beabsichtigt – noch gar nicht abschließen; nach neusten Informationen wurde die Rekrutierung der TRIAS-LR Studie Ende Februar mit der zu dem Zeitpunkt vorhandenen Patientenzahl abgeschlossen; weitere Patienten werden nicht mehr rekrutiert. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse früher vorliegen werden, als ursprünglich gedacht: Der primäre Endpunkt ist nach 12 Monaten erreicht. Es ist folglich zu erwarten, dass die TRIAS-LR Studie in naher Zukunft bereits erste Ergebnisse liefert, mit denen der Nutzen hinreichend belegt werden kann.“</i></p>	
	<p>Pos. 2 Aus- setzung</p>	<p><i>„In einem solchen Fall, dass "der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können", sieht § 14 Abs. 1, 2. Spielstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO ausdrücklich vor, dass</i></p>	<p>Da die TRIAS-LR-Studie im Studienregister als gestoppt gekennzeichnet ist und dem G-</p>

	<p><i>das Beschlussverfahren ausgesetzt werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat diesbezüglich zwar ein Ermessen, dieses muss er aber fehlerfrei ausüben. Das dem Gemeinsamen Bundesausschuss insoweit zugewiesene Ermessen ist tendenziös in die Richtung einer Aussetzung auszuüben.</i></p> <p><i>Eine Aussetzung sollte entsprechend § 14 Abs. 1, 2. Spiegelstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO für den Zeitraum erfolgen, in dem "der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann."</i></p> <p><i>Die Rekrutierung in der TRIAS-LR Studie wurde nach neusten Informationen Ende Februar eingestellt. Die Nachbeobachtung und Auswertung der Studie wird mit den bereits eingeschlossenen über 850 Patienten durchgeführt. Die ersten Daten zum primären (12-Monats-) Endpunkt dürften daher – deutlich früher als ursprünglich angenommen – bereits Ende März 2015, und damit "in naher Zukunft", vorliegen. Diese Ergebnisse sollten in jedem Fall noch abgewartet werden, bevor eine abschließende Entscheidung zum Einsatz von AK-Stents gefällt wird.</i></p> <p><i>Die gesamte Nachbeobachtung der TRIAS-LR-Studie ist allerdings auf fünf Jahre angesetzt. Auch die daraus gewonnenen langfristigen Ergebnisse sind für eine abschließende Beurteilung durchaus relevant: Bereits die Zwei-Jahres-Ergebnisse der TRIAS-HR-Pilotstudie zeigten, dass sich in der langen und sehr langen Frist die Unterschiede im primären Endpunkt zwischen den beiden Gruppen (dort: AK-Stent vs. DES) verringerten [2].</i></p> <p><i>Eine Aussetzung des Verfahrens bis zum 1. Januar 2020 – wie in Position 1 vorgeschlagen – ist daher prinzipiell sachgerecht</i></p>	<p>BA auch auf mehrmalige Nachfrage hin bis zum jetzigen Zeitpunkt (Oktober 2015) keinerlei Daten dieser Studie zur Verfügung gestellt wurden, muss der vom Hersteller genannte Zeitplan für eine Studiauswertung als zweifelhaft angesehen werden.</p>
--	--	---

		<p><i>und geboten. In jedem Fall sollte aber der Teil-Erkenntnisgewinn, der sich aus den Ergebnisse der 12-Monats-Endpunkte ergeben wird, noch abgewartet werden, bevor das Bewertungsverfahren zum Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, endgültig abgeschlossen wird.</i></p> <p><i>Dies gilt für das Bewertungsverfahren zum Einsatz von AK-Stents bei Patienten, für die die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt (Patientengruppen 2 und 3), freilich mindestens ebenso.“</i></p>	
<p>Pos. 2 Potenzial</p>		<p><i>„Sollte der Gemeinsame Bundesausschuss das Verfahren – wie an sich gesetzlich geboten – tatsächlich (wie in Position 2 angekündigt) nicht aussetzen und zudem meinen, dass trotz mangels an Belegen oder Hinweisen die Methode für die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen eine DES-Implantation in Betracht kommt, keinen hinreichenden Nutzen hat, so darf er die Methode dennoch nicht per se von der Erstattung in der GKV ausschließen: Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zunächst zu bewerten, ob die Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Dies ist gesetzlich ausdrücklich in § 137c SGB V geregelt:</i></p> <p><i>“3Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e.“</i></p> <p><i>Wie bereits oben erwähnt (Zitat der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c SGB V, BT-Drucks. 17/6906, S. 86) wurde diese relativ junge Regelung in das SGB V eingebracht, weil der Gemeinsame Bundesausschuss zuvor die</i></p>	<p>Die Rechtsauffassung des Herstellers wird zur Kenntnis genommen und im Übrigen auf die Verfahrensordnung verwiesen.</p> <p>Der Stellungnehmende führt an, dass „die Erwartung [besteht], dass der Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung von DES in Betracht käme, eine möglicherweise weniger erfolgreiche Methode – nämlich den Einsatz von BMS – ersetzen kann“.</p> <p>Der Vergleich zwischen BMS und DES ist nicht Gegenstand dieses Beratungsverfahrens. Es ist folgerichtig auch nicht Gegenstand der Beratung zu überprüfen, ob und inwiefern der Einsatz von BMS und DES leitliniengerecht erfolgt und wie die ärztliche Indikationsstellung in Bezug auf relevante Kontraindikationen zur DES-Anwendung erfolgt.</p>

	<p><i>Unterschiede zwischen den Regelungen für die ambulanten und die stationären Behandlung nicht ausreichend berücksichtigt hatte. Dies gilt insbesondere für "den besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten".</i></p> <p><i>Nur wenn der Gemeinsame Bundesausschuss ausschließen kann, dass die Methode Potential bietet, darf er sie aus der Krankenhausversorgung ausschließen (vgl. BT-Drucks. 456/11, S. 130, BT-Drucks. 17/6906, S. 86 f.). Andernfalls ist – soweit nicht per Aussetzung auf zu erwartende Daten gewartet wird, weil Studien bereits laufen – eine Erprobung durchzuführen.</i></p> <p><i>Das Gesetz selbst legt – mit der Intention, einen unmittelbaren Ausschluss einer Methode im Krankenhaus weitestgehend zu beschränken – den Maßstab für den Ausschluss eines Potentials hoch an: Eine Methode bietet dann kein Potential, wenn sie „schädlich“ oder „unwirksam“ ist. Dies ist bei dem Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, jedoch nicht der Fall. Das behauptet auch der Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Position 2 nicht.</i></p> <p><i>Freilich kann das Potential auch aus anderen Gründen ausgeschlossen werden. Weitere Ausschlussgründe müssen aber von vergleichbarem Gewicht sein wie die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit. Nach der Gesetzesbegründung kann sich ein Potenzial auch daraus ergeben, „dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht</i></p>	
--	--	--

	<p><i>erfolgreiche Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann“ (vgl. BT-Drucks 17/6906 S. 87; 2. Kap § 14 Abs.3 GBA-VerfO).</i></p> <p><i>Dies bedeutet, dass der Gemeinsame Bundesausschuss den Einsatz von AK-Stents bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, unabhängig vom Restenoserisiko nicht ausschließen darf, wenn erwartet werden kann, dass (alternativ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>andere aufwändigere Methoden ersetzt werden können, oder</i> - <i>andere für den Patienten invasivere Methoden ersetzt werden können, oder</i> - <i>andere bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können; oder</i> - <i>die Methode (Einsatz von AK-Stents) weniger Nebenwirkungen hat, oder</i> - <i>sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet, oder</i> - <i>die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.</i> <p><i>Wenn die Erwartung nur hinsichtlich eines der oben genannten Punkte besteht und die wissenschaftlichen Unterlagen zu der gegenständlichen Methode so aussagefähig sind, dass auf ihrer Grundlage eine Studie geplant werden kann, die zur abschließenden Bewertung der Methode geeignet ist (vgl. Roters, MDR 2013, 37 (40)), darf die Methode nicht von der Erstattung ausgeschlossen werden; denn dann bietet die Methode Potential und der Gemeinsame Bundesausschuss muss eine Erprobung beschließen.</i></p>	
--	--	--

	<p><i>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zwar in Position 2 die Frage des Potentials grundsätzlich angesprochen. Er hat dieses jedoch relativ pauschal und unzutreffend verneint. Wie gesagt soll ein unmittelbarer Ausschluss einer Methode tatsächlich aber nur dann erfolgen, wenn ihr jegliches Potential einer alternativen Behandlungsmethode fehlt. Es besteht jedoch bereits die Erwartung, dass der Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigen Restenoserisiko, für die die Anwendung von DES in Betracht käme, eine möglicherweise weniger erfolgreichen Methode – nämlich den Einsatz von BMS – ersetzen kann.</i></p> <p><i>Gemäß der neuesten „Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik“ fand 2012 in Deutschland in 192.832 stationären Fällen ein DES (inklusive Bifurkationsstents) Anwendung in Koronargefäßen (OPS 2012: 8-837.m0 – 8-837.mx, 8-837.v) [2]. BMS (inklusive Bifurkationsstents und Stent-Grafts) wurden in 2012 in 83.796 Fällen in Koronargefäßen angewandt (OPS 2012: 8-837.k0 – 8-837.kx, 8-837.p, 8-837.u). Der AK-Stent, wurde in 2012 in 1.035 stationären Krankenhausfällen eingesetzt (OPS 2012: 8-83b.e0). Die stationären BMS- und DES-Fallzahlen addieren sich somit zu 276.628 Fällen auf, unter Berücksichtigung des AK-Stents sind es 277.663 stationäre Fällen in 2012.</i></p> <p><i>Träfe die Annahme des Gemeinsamen Bundesausschusses zu, dass BMS in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung für eine DES-Implantation nicht mehr eingesetzt werden, verteilten sich die ca. 84.000 stationären BMS-Behandlungsfälle in 2012 auf die Gruppe der Patienten mit (relativen) DES-Kontraindikationen. Dies entspräche einem Anteil von ca. 30% aller Patienten mit Indikation zur koronaren Stentimplantation.</i></p>	
--	---	--

	<p><i>Die prospektive Analyse einer Studie, die 2008 auf der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt wurde, untersuchte, bei wie vielen nacheinander behandelten Patienten einer Alltagspopulation („in everyday practice“) ein DES indiziert, bzw. kontraindiziert war. Aus einer Population von 540 Patienten hatten 70, also nur 13%, eine klare DES-Kontraindikation (geplante Operation innerhalb eines Jahres, erhöhtes Blutungsrisiko, keine Compliance) und erhielten keinen DES [4]. Bei 317 Patienten (59%) war das langfristige Nutzen-Risiko-Verhältnis eines DES unklar. Diese Patienten waren Teil der sogenannten BASKET-PROVE-Studie, deren Ergebnisse 2010 veröffentlicht wurden [5]. Diese randomisierte, dreiarmlige Studie verglich zwei DES der ersten Generation (Sirolimus-, Everolimus-freisetzend) mit BMS hinsichtlich des primären Endpunkts (einem Komposit aus kardialem Tod oder nichttödlichem Myokardinfarkt) nach zwei Jahren in Patienten mit einem Zielgefäßdurchmesser von ≥ 3.0 mm. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt zeigten statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den drei Stenttypen.</i></p> <p><i>Vor dem Hintergrund des eben zitierten, empirisch erfassten Anteils einer Alltagspopulation von 13% mit klaren DES-Kontraindikationen, erscheint es äußerst unwahrscheinlich, dass die in 2012 in Deutschland verzeichneten ca. 84.000 BMS-Fälle (30% aller stationären Fälle mit Koronarstentimplantation) ausschließlich mit DES-Kontraindikationen assoziiert waren. Da bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und Eignung für eine DES-Implantation keine BMS eingesetzt werden, kann davon ausgegangen werden, dass der BMS nach wie vor eine reale Behandlungsalternative bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung zur DES-Implantation ist. Die Ergebnisse der BASKET-PROVE-Studie</i></p>	
--	---	--

	<p><i>legen in diesem Zusammenhang nahe, dass der BMS angesichts der nicht signifikanten Unterschiede zu DES der ersten Generation hinsichtlich des Endpunkts „kardialen Tod oder nichttödlichem Myokardinfarkt“ für behandelnde Ärzte nach wie vor eine als sicher einzustufende Behandlungsalternative darstellt.</i></p> <p><i>Das Wirkprinzip des AK-Stents, mit seinem auf Antikörpern basierenden „Pro-Healing“-Konzept zur Bindung endothelialer Vorläuferzellen (EPCs), ist in Proof-of-Concept-Studien, u.a. mit vergleichenden humanen und ahumanen ex vivo Modellen nachgewiesen worden. Der AK-Stent ist im Vergleich zu BMS in der Lage mehr endotheliale Vorläuferzellen zu binden und weniger thrombogenes Material anzuziehen [6]. Darüber hinaus ist der Stent in klinischen Studien mit insgesamt über 8.000 Patienten und geringer Komplikationsrate zum Einsatz gekommen. Speziell die fast 5.000 Patienten einschließende e-HEALING Registerstudie zeigt einerseits die sichere Einsetzbarkeit des Stents in einer „Real-Life“-Patientenpopulation. Außerdem zeigt sie eine klinisch indizierte Zielläsionsrevaskularisationsrate von weniger als 6% [7]. Für den BMS hingegen sind (deutlich) höhere Revaskularisations- und sehr hohe Restenoseraten bekannt [8].</i></p> <p><i>Die gesamte klinische Datenlage wurde im April 2012 auf Basis einer systematischen, sorgfältig dokumentierten und transparent ausgewerteten Literaturrecherche von OrbusNeich zusammengestellt und dem Gemeinsamen Bundesausschuss in einem 150-seitigen Fragen-Antworten-Katalog als Stellungnahme übermittelt, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.</i></p> <p><i>Zwischenzeitlich wurden in 2013 mit der JACK-EPC-Studie</i></p>	
--	---	--

	<p><i>neue, randomisierte, klinische Daten zum Vergleich des AK-Stent mit BMS veröffentlicht [9]. Die Studie schloss Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Nicht-ST-Hebungsinfarkten (NSTEMI)) ein und zeigte für den AK-Stent im Vergleich zu BMS eine signifikant geringere, binäre Restenoserate und eine geringere Rate schwerer, akuter, koronarer Ereignisse (MACE). Diese Ergebnisse sind hinsichtlich eines direkten Vergleichs des AK-Stents mit BMS von Bedeutung, auch wenn die Patientengruppe andere Charakteristika aufweist, als die hier fokussierte Patientenpopulation.</i></p> <p><i>Es bleibt somit festzuhalten: Die Anwendung eines BMS ist eine reale Behandlungsalternative für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung zur DES-Implantation. Zudem geben die bisherigen Erkenntnisse deutliche Hinweise auf die Überlegenheit des AK-Stent gegenüber BMS, denn</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>das Wirkprinzip des AK-Stents wurde in Proof-of-Concept-Studien nachgewiesen;</i> - <i>die e-HEALING Registerstudie zeigt die Sicherheit und Wirksamkeit des AK-Stents in einer Alltags-Patientenpopulation</i> - <i>die in Studien gezeigten Revaskularisations- und Restenoseraten des AK-Stents sind (deutlich) geringer als die entsprechenden Raten für BMS.</i> <p><i>Der AK-Stent besitzt in dieser Patientengruppe daher das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</i></p> <p><i>Dennoch spricht der Gemeinsame Bundesausschuss in Position 2 dem AK-Stent das Potential einer solchen Behandlungsalternative ab. Dies und damit auch den Ausschluss der gesamten Methode in der betroffenen</i></p>	
--	---	--

		<p><i>Patientenpopulation kann er jedoch nicht ausreichend begründen. Wie oben dargestellt besteht bisher kein Anhaltspunkt dafür, dass der Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko dem BMS unterlegen ist. Auch wäre die Durchführung einer Vergleichsstudie mit DES nicht vollkommen sinnlos. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss hier zu bewertende Situation ist insbesondere nicht vergleichbar mit der Situation, dass eine Methode schädlich oder unwirksam ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss verkennt damit in seiner Position 2 die rechtliche Intention seines Bewertungsauftrages, indem er trotzdem den Einsatz von AK-Stents bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, ausschließen will.</i></p> <p><i>Ein Ausschluss ist für den Hersteller eines Medizinproduktes, auf dessen Einsatz die Anwendung einer Methode maßgeblich beruht, eine belastende Maßnahme und beschränkt ihn in seiner Berufsfreiheit nach Art. 12 GG. Eine solche Maßnahme kann daher nicht vorgenommen werden, wenn die rechtlichen und medizinischen Voraussetzungen dafür nicht vorliegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann also derzeit das Verfahren entweder aussetzen und auf die Daten der TRIAS-LR Studie warten oder – da das Potential der Methode besteht – eine Erprobung beschließen; von der Versorgung im Krankenhaus ausschließen kann er den Einsatz von AK-Stents nicht.“</i></p>	
	<p>Pos. 2 Be- schluss vom 21.03.13</p>	<p><i>„Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bereits in einem früheren Verfahren zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen ein DES in Betracht kommt (Beschluss vom 21. März 2013) die Fakten nicht korrekt wiedergegeben und auch eine falsche Bewertung vorgenommen. Im Rahmen der von Ärzten initiierten TRIAS-HR-</i></p>	<p>Der G-BA verweist auf seine obigen Ausführungen zum angesprochenen abgeschlossenen Beratungsverfahren und nimmt die Auffassung des Stellungnehmenden zur Kenntnis. (Es wird allerdings auf die im Zusammenhang mit dem angesprochenen Beschluss veröffentlichten begründenden</p>

	<p><i>Studie war der AK-Stent in einem experimentellen Setting mit einem DES verglichen worden und konnte konzeptbedingt nicht die gleiche Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen entfalten. Die Studie wurde beendet als klar wurde, dass eine Gleichwertigkeit statistisch nicht mehr erreicht werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss zog daraus fälschlicherweise den Schluss, dass der AK-Stent außerhalb klinischer Studien in derselben Patientenpopulation eingesetzt wird und ein Schadenspotenzial aufweist, das mit der Antikörperbeschichtung des Stents in Zusammenhang steht.</i></p> <p><i>Dieses frühere Verfahren, gegen das OrbusNeich Medical GmbH sich ausdrücklich vorbehält, rechtliche Schritte zu ergreifen, scheint nun für den Gemeinsamen Bundesausschuss Referenzwirkung zu entfalten. Der Gemeinsame Bundesausschuss verweist in Position 2 ausdrücklich hierauf: Aus dem falschen Schluss, der AK-Stent weise bei Patienten mit hohem Restenoserisiko gegenüber DES ein Schadenspotential auf, wird nun auch noch fälschlich auf die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko geschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss bezweifelt, dass der Einsatz von AK-Stents im Vergleich gegenüber dem Einsatz von DES bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gleichwertig oder gar überlegen sein kann; für diesen Schluss von den Patienten mit hohem Restenoserisiko auf die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gibt es keine Grundlage, zumal die benötigte Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen in diesen Patientengruppen verschieden ist. Darüber hinaus ist der Einsatz von BMS in dieser Patientengruppe (Patienten mit niedrigem Restenoserisiko) immer noch eine reale Behandlungsalternative (siehe unter 1.3), was den Bedarf anderer Stenttechnologien in dieser Population offenkundig macht. Der Gemeinsame</i></p>	<p>Unterlagen verwiesen, in denen auch die Stellungnahmen des Herstellers im Wortlaut wiedergegeben sind und entsprechend gewürdigt wurden.)</p>
--	---	--

	<p><i>Bundesausschuss bezweifelt gleichfalls ohne Grund sogar, dass eine entsprechende DES und AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko vergleichende Studie durchgeführt werden kann.</i></p> <p><i>Es macht folglich den Anschein, als würde sich der Fehler im ersten Verfahren auch auf dieses Verfahren unmittelbar auswirken. Dies ist schon deswegen unzulässig, weil es im früheren Verfahren um einen anderen Vergleich und andere Patienten ging. Die Bewertung im früheren Verfahren lässt daher keinen Schluss auf die Bewertung im jetzigen Verfahren zu. Zudem war die damalige Bewertung falsch. Die Entscheidung des G-BA basierte alleinig auf dem Ergebnis einer unüblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus zum Unterschied der TRIAS-HR-Studienarme hinsichtlich des Risikos eines Myokardinfarkts. Darüber hinaus wurden weitere Aspekte, wie das zeitliche Auftreten der Myokardinfarkte und mittlerweile geänderte, internationale Definitionen eines Myokardinfarkts nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang teilt OrbusNeich Medical GmbH die Auffassung der TRIAS-Studienleitung, die sich in folgende Kernaussagen zusammenfassen lässt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Die Analyse des Auftretens der Myokardinfarkte (MIs) im AK-Stent-Studienarm zeigte vier Ereignisse, die periprozedural auftraten. Die MIs definierten sich alleinig durch leichte Enzymanstiege (Troponin), nicht jedoch durch Patientenbeschwerden. Die Ereignisse waren nicht schwerwiegend – es kam zu keinen lebensbedrohlichen Situationen.</i> <i>- Vier weitere, spontan auftretende MIs mit zeitlichem Abstand zur Stentimplantation definierten sich ebenso alleinig durch einen Enzymanstieg (Troponin). Auch bei diesen Ereignissen handelte es sich nicht um</i> 	
--	---	--

		<p><i>schwerwiegende Infarkte.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Die Ereignisse konnten festgestellt werden, weil das Studienprotokoll eine sorgfältige Untersuchung der Enzymwerte vorsah und weil bereits kleine Anstiege der Troponinwerte als MIs gewertet wurden.</i> - <i>Mittlerweile wurden die international gültigen Definitionen von MIs geändert und liegen seit 2012 in einer dritten Fassung vor. Entsprechend den neuen Definitionen ist der alleinige Enzymanstieg kein ausreichendes Kriterium mehr, einen MI festzustellen. Vor diesem Hintergrund würden einige in der TRIAS-HR-Studie festgestellten MIs heute nicht mehr als solche gezählt werden.</i> - <i>Aufgrund der fehlenden Studienpower, lassen sich keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf den Vergleich AK-Stent vs. DES hinsichtlich des Auftretens von MIs in der untersuchten Studienpopulation ziehen. Der Unterschied der MI-Raten in den beiden Studienarmen der TRIAS-HR-Studie war ohnehin in statistischer Hinsicht nicht signifikant und wird angesichts der neuen Definition von MIs noch kleiner.</i> <p><i>Der Grund für die Beendigung der Studie wurde dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von der TRIAS-Studienleitung in einem Schreiben im Frühjahr 2013 mitgeteilt (Zitat und Übersetzung aus dem Englischen):</i></p> <p><i>„Abschließend möchten wir klarstellen, weshalb die TRIAS HR Studie vorzeitig beendet wurde. Für den Genous Stent lag im Vergleich zum DES eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen vor, jedoch gab es keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Implantats. Der im Manuskript erwähnte „Safety Issue“ bezieht sich auf die Auffassung des Data and Safety Monitoring Boards, wonach</i></p>	
--	--	--	--

		<p><i>keine weiteren Patienten einer Studie ausgesetzt werden sollten, wenn die Bemühungen [der Studiendurchführung, Anm. des Übersetzers] vergeblich geworden sind.“</i></p> <p><i>Es kann daher nicht davon gesprochen werden, dass die Studie wegen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Behandlungsmethode, bzw. des AK-Stents beendet wurde. Vielmehr wurde die Studie beendet, weil das Data and Safety Monitoring Board feststellte, dass die Studienhypothese statistisch nicht mehr belegt werden konnte und es somit nutzlos sei weitere Patienten einer klinischen, experimentellen Situation auszusetzen. Der AK-Stent wurde niemals als Behandlung mit Schadenspotenzial eingestuft.“</i></p>	
	<p>Pos. 2 Vergleich mit anderen Beschlüssen</p>	<p><i>„Die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses in seiner Position 2 insbesondere hinsichtlich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei der die Anwendung von DES in Betracht kommt, ist auch nicht im Einklang mit seinen früheren Bewertungen anderer Methoden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Die Tatsache, dass keine Studie zum Einsatz der neuen Methode im Vergleich zu einer (bestimmten) Standardtherapie (im vorliegenden Fall Studie zum Einsatz von AK-Stents mit dem Vergleichsarm "Einsatz eines DES") vorliegt, hat den Gemeinsamen Bundesausschuss bei der Protonentherapie bei NSCLC (dort noch keine Vergleichsstudie Photonen – Protonen) nicht an einer Aussetzung des Verfahrens gehindert.</i> - <i>Ebenso wenig gab es bei der Eukleation der Prostata mittels Thulium-Laser zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms eine Vergleichsstudie zur Standardtherapie. In diesem Fall hatte der Gemeinsame Bundesausschuss zutreffend auch das junge Alter der</i> 	<p>Der G-BA nimmt diese Ausführungen zur Kenntnis, verweist allerdings darauf, dass jede Methodenbewertung einheitlich nach den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt. Relevant in Bezug auf die Ausführungen des Stellungnehmenden sind hier u. a. Bestimmungen des 4. Abschnitts des 2. Kapitels.</p> <p>Die Einschätzung des Stellungnehmenden, die Beschlussfassung erfolge nicht im Einklang mit früheren Bewertungen anderer Methoden, teilt der G-BA nicht und weist sie zurück.</p>

		<p><i>Methode berücksichtigt und das Verfahren ausgesetzt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Für die Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom reichte eine prinzipielle Wirksamkeit der Protonentherapie aus. Auch aufgrund noch offener Fragen zur Dosisfindung war eine abschließende Bewertung zum Nutzen und zur Notwendigkeit nicht möglich. Dass es zukünftig eine Studie dazu geben sollte, hat der Gemeinsame Bundesausschuss insoweit ausreichen lassen, um das Verfahren auszusetzen.</i> - <i>Bei der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, deren Nutzen nicht belegt werden konnte und bezüglich derer sogar Hinweise auf nachteilige Nebenwirkungen vorlagen, die möglichen Vorteilen entgegenstehen könnten, reichte es dem Gemeinsamen Bundesausschuss ebenfalls aus, dass ein Studienkonzept vorgelegt wurde. Erst auf der Grundlage der im Rahmen der PREFERE-Studie zu generierenden Daten sah sich der Gemeinsame Bundesausschuss laut eigenen Aussagen zu einer Richtlinienentscheidung befähigt. Deswegen setzte er das Verfahren zunächst für 17 Jahre aus. Eine solch lange Aussetzung fordert OrbusNeich Medical GmbH freilich nicht.</i> <p><i>Die vergangenen Bewertungen sowie das Regel-Ausnahmeverhältnis des § 137c SGB V und die Erprobungsregelung berücksichtigend, muss der Gemeinsame Bundesausschuss daher entweder das Verfahren aussetzen, bis mehr Daten zum Einsatz ausschließlich antikörperbeschichteter Stents vorliegen, oder er muss eine Erprobung beschließen. Ein Ausschluss kann zum jetzigen Zeitpunkt folglich noch nicht erfolgen. Die Aufnahme der Erprobungsregelung in das Gesetz,</i></p>	
--	--	---	--

		<i>bei deren Anwendung dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des § 137c SGB V kein Ermessen zukommt, macht deutlich, dass eine Methode nur ausgeschlossen werden soll, wenn – aufgrund ausreichender Prüfung und Daten – ein Nutzen tatsächlich nicht belegt werden kann und die Methode tatsächlich kein Potential hat. Gegebenenfalls sind also die erforderlichen Daten erst abzuwarten (Aussetzung) oder zu generieren (Erprobung).“</i>	
	Pos. 2 Be- schluss- text	<i>„Letztlich möchte OrbusNeich Medical GmbH noch darauf hinweisen, dass der Text der Richtlinie – entsprechend auch der Richtlinie der Position 1 – den "Einsatz von "<u>ausschließlich</u> antikörperbeschichteten Stents" betreffen muss.“</i>	Dieser Hinweis des Herstellers wird zur Kenntnis genommen, als gerechtfertigt angesehen und die Unterlagen entsprechend angepasst.
	Publika- tionen	<p><i>[1] Klomp M, Beijk MA, Verouden NJ, Tijssen JG, de Winter RJ; TRIAS Investigators. Design and rationale of the TRI-stent adjudication study (TRIAS) program. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):527-532.e1.</i></p> <p><i>[2] Beijk MA; Klomp M; van Geloven N; Koch KT; Henriques JP; Baan J; Vis MM; Tijssen JG; Piek JJ; de Winter RJ. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Aug 1;78(2):189-95.</i></p> <p><i>[3] Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2012. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt. Statistisches Bundesamt 2013</i></p> <p><i>[4] Nietlispach F, Kaiser C, Leibundgut G, Pedersen H, Handke M, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M. How many patients really</i></p>	Die Publikationen wurden im Rahmen der Würdigung der Stellungnahme zur Kenntnis genommen.

	<p><i>qualify for DES in an everyday stenting practice? Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie, 2008, Bern. Abstract online verfügbar unter</i></p> <p>http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=68948&XNSPRACHE_ID=1&XNKONGRESS_ID=66&XNMASKEN_ID=900 [Zugang:05.03.2014]</p> <p>[5] Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M; BASKET–PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. <i>N Engl J Med.</i> 2010 Dec 9;363(24):2310-9.</p> <p>[6] Larsen K, Cheng C, Tempel D, Parker S, Yazdani S, den Dekker W, Houtgraaf J, de Jong R, Swager-ten Hoor S, Ligtenberg E, Hanson S, Rowland S, Kolodgie F, Serruys P, Virmani R, Duckers H. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. <i>European Heart Journal</i>, 33 (S120–128), 2012</p> <p>[7] Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wójcik J, Hian Sim K, Tijssen JG, de Winter RJ. Clinical results after coronary stenting with the Genous™ Bio-engineered R stent™: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. <i>EuroIntervention.</i> 2011 Feb;6(7):819-25.</p> <p>[8] Fischman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. <i>N Engl J Med.</i> 1994 Aug 25;331(8):496-501.</p>	
--	---	--

		<p>[9] <i>Wojakowski W, Pyrlík A, Król M, Buszman P, Ochała A, Milewski K, Smolka G, Kawecki D, Rudnik A, Pawłowski T, Jadczyk T, Wyderka R, Cybulski W, Dworowy S, Tendera M. Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial). Minerva Cardioangiol. 2013 Jun;61(3):301-11.</i></p>	
--	--	---	--

B-2 Mündliche Stellungnahmen

Teilnehmer der Anhörung:

Teilnehmer	Organisation/Firma
Herr Prof. Dr. Hambrecht	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Herr Prof. Dr. Welz	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Herr Beerhalter Herr Dr. Ligtenberg	OrbusNeich Medical GmbH

Laut 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 5 Verfahrensordnung dient die Anhörung in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Im Rahmen der Anhörung verwies ein Vertreter von OrbusNeich Medical auf neue Ergebnisse zur TRIAS-Pilotstudie, die im September 2014 auf der TCT-Konferenz in Washington D. C. vorgestellt werden sollen. Die Ergebnisse würden zusätzlich zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift eingereicht. Zudem stellte er in Aussicht, dass die Einjahresdaten der TRIAS-Low-Risk-Studie voraussichtlich Ende März 2015 verfügbar sein würden.

Im Einzelnen führte er aus:

„Ein Jahr nach der Behandlung war die Ereignisrate des primären Endpunkts, die Target-Vessel-Failure-Rate, in der AK-Stent-Gruppe höher als im DES-Vergleichsarm: 17,3 Prozent gegen 10,5 Prozent. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde primär durch die Unterschiede der Revaskularisierung der Zielläsion bestimmt: 12,2 Prozent gegen 8,4 Prozent.

Die Fünfjahresergebnisse, die im September 2014 vorgestellt werden, zeigen eine Ereignisrate des primären Endpunktes von 23,8 Prozent in der AK-Stent-Gruppe im Vergleich zu 29,5 Prozent im DES-Arm. Die Kombination aus Tod und Myokardinfarkt war 6,3 Prozent im AK-Stent-Arm und 12,0 Prozent im DES-Arm.

Im Zeitraum zwischen einem und fünf Jahren stieg die Ereignisrate des primären Endpunktes in der AK-Stent-Gruppe auf 11,6 Prozent gegenüber 21,1 Prozent in der DES-Gruppe und in den letzten drei Jahren auf 4,1 Prozent gegenüber 17,2 Prozent. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Bemerkenswert ist, dass in der AK-Stent-Gruppe keine Stentthrombosen aufgetreten sind, während insgesamt vier Stentthrombosen in der DES-Gruppe beobachtet wurden.

Wir sind der Meinung, dass diese neuen randomisierten Studiendaten mit in die Bewertung des AK-Stents einfließen sollten.

Zur TRIAS-HR-Studie: Die Fünfjahresdaten aus der TRIAS-HR-Studie werden Anfang 2015 verfügbar sein. Die Studienleiter planen, die Ergebnisse in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen. Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Veröffentlichung der Einjahresdaten der TRIAS-HR im Jahr 2011 der Anlass war, das Beratungsverfahren zum AK-Stent zu beantragen. Erwähnenswert ist, dass die TVR-Rate in der AK-Stent-Gruppe 17,4 Prozent nach einem Jahr war. Sie ist damit praktisch identisch mit dem Ergebnis der TVR-Rate von 17,3 Prozent in der TRIAS-Pilotstudie. Sie wissen, wie sich der Vergleich mit DES im Laufe der Zeit geändert hat; das habe ich Ihnen gerade erzählt. Die Langzeitergebnisse der TRIAS-HR-Studie sind daher ebenfalls von großer Bedeutung, bevor hierzu weitere Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Wenn Daten, wie hier bei der TRIAS-Pilotstudie, kurz vor der Veröffentlichung sind oder wie bei der TRIAS-HR-Studie und der TRIAS-LR-Studie bereits generiert werden, sieht die Geschäftsordnung des G-BA ausdrücklich vor, dass diese Daten abgewartet werden können und so lange das Bewertungsverfahren ausgesetzt werden kann. Eine solche Aussetzung würde die Berücksichtigung dieser neuen Daten und eine fundierte und umfassendere Bewertung und Entscheidung zu AK-Stents ermöglichen.

Zusammenfassend sind wir daher der Meinung, dass derzeit aus folgenden Gründen noch keine abschließende Entscheidung zum Einsatz von AK-Stents gefällt werden kann:

Erstens. In der TRIAS-Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die klinischen Langzeitergebnisse des AK-Stents auf fünf Jahre im Vergleich zu DES wesentlich besser sind, während die Einjahresergebnisse noch einen anderen Trend zeigten. Dies ist auf eine bessere und stabilere Einheilung des AK-Stents in die Gefäßwand im Vergleich zu DES zurückzuführen.

Zweitens. Die Bewertung des G-BA basiert bislang hauptsächlich auf Kurzzeitdaten – ein Jahr – aus der TRIAS-HR-Studie. Die TRIAS-Pilotstudie hat die gleiche Patientenpopulation wie die TRIAS-HR-Studie.

Drittens. Die Langzeitdaten von TRIAS-Pilotstudie und TRIAS-HR-Studie werden relativ kurzfristig verfügbar sein und können die Lage hier ändern, was auch Auswirkungen auf die Bewertung des G-BA hinsichtlich Position 2 haben wird.

Viertens. Die Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie werden etwa Ende März 2015 zur Verfügung stehen.

Aus unserer Sicht ist daher eine Aussetzung erforderlich.“

Ergänzt hat die DGTHG ihre schriftliche Stellungnahme um Ausführungen zur biologischen Grundidee für die Entwicklung des AK-Stent.

„Die Idee, dass es Endothel-Vorläuferzellen im Blut gibt und man diese mit gewissen Antikörpern binden kann, ist sehr schön. Dazu muss man aber wissen, dass der CD34-Antikörper – ursprünglich hieß er ja sogar hämatopoetisches Stammzellantigen 1 – ein sehr ubiquitärer Oberflächenmarker ist, der generell bei allen Blutvorläuferzellen entwickelt ist, möglicherweise auch bei EPCs. Die EPCs sind eine sehr heterogene Zellpopulation, wenn man sie grundlagenwissenschaftlich biologisch untersucht. Hinzu kommt noch, dass eine Endothel-Zelle, wie fast alles in der Biologie, zwei Gesichter hat: Sie kann, wenn ich es so sagen darf, in einem gesunden Zustand freundlich sein – das soll sie auch –; dann hemmt sie die Blutgerinnung. Sie kann aber auch angeregt werden und unfreundlich werden; dann fördert sie die Blutgerinnung. Das ist ja auch erwünscht, wenn man sich zum Beispiel verletzt. – Das ist der biologische Hintergrund, warum die Studienlage – so möchte ich sagen – so prekär ist und der Nutznachweis bislang nicht gelungen ist und wahrscheinlich als Überlegenheit gegenüber den Drug Eluting Stents nicht gelingen wird.“

Darüber hinaus wurden keine neueren Erkenntnisse vorgetragen, die nicht bereits in den schriftlichen Stellungnahmen enthalten waren und bewertet wurden.

Das gesamte Wortprotokoll der Anhörung ist im Kap. B-3.4 abgebildet.

B-2.1 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Während der Anhörung wurde somit vorgetragen, dass neuere Erkenntnisse vorliegen würden, die nicht bereits in der schriftlichen Stellungnahme enthalten waren.

Im Nachgang zur Anhörung am 28.05.2014 wurde OrbusNeich Medical schriftlich gebeten, innerhalb einer Frist von 14 Tagen die in der Anhörung angeführten aktuellen Ergebnisse der TRIAS-Pilotstudie zu übersenden. [Der G-BA ist gemäß 2. Kapitel § 10 Verfo G-BA gehalten, die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen zu prüfen. Im Einklang mit allgemein anerkannten Empfehlungen sind die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen, die Konsistenz der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext zu bewerten. Unveröffentlichte Studien bzw. Studienergebnisse können nur vom G-BA berücksichtigt werden, wenn diese im Rahmen der Zusammenfassenden Dokumentation über das Beratungsverfahren veröffentlicht werden können.]

Mit Schreiben vom 21.06.2014 übersendete OrbusNeich Medical ein Preview des für den ESC 2014 akzeptierten Abstracts zu den 5-Jahresergebnissen der TRIAS (HR) Pilotstudie (Abstract 89969)

Eine Vollpublikation der im Abstract dargestellten Studienergebnisse oder eine differenzierte Darstellung der Studiendaten wurde dem G-BA allerdings bis zum 08.10.2015 nicht zur Verfügung gestellt. Es blieb auch offen, wann die im Anhörungsverfahren erwähnten weiteren relevanten Studiendaten dem G-BA zur Verfügung gestellt werden können.

Der G-BA hat in Folge der angekündigten Studiendaten die Beschlussfassung um mehr als 15 Monate zurückgestellt und in dieser Zeit mehrfach Kontakt mit dem Hersteller Orbus Neich Medical und der TRIAS-Studiengruppe aufgenommen, um entsprechende Datenauswertungen zu erhalten. Diese sind jedoch nicht zur Verfügung gestellt worden.

Im der Stellungnahme zugrunde liegenden Beschlussentwurf war neben dem Ausschluss des AK-Stents für Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko ein DES in Betracht kommt, eine Aussetzung der Beratungen zum Einsatz des AK-Stents bei Patienten, für der der Einsatz eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt vorgesehen. Die Aussetzung sollte in Erwartung einer Auswertung der Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie bis Ende Juni 2016 gelten, da diese den primären Endpunkt der Studie darstellen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vorgetragen, dass diese Ergebnisse bereits für den März 2015 zu erwarten sein würden. Da dieser Zeitpunkt mittlerweile verstrichen und die Studie im ISRCTN-Studienregister als gestoppt registriert ist (ISRCTN47701105), hat der G-BA auch zu dieser Studie um Übersendung von Datenauswertungen gebeten. Die Anfrage blieb bis zum 8. Oktober 2015 unbeantwortet.

Als Konsequenz hatte der G-BA den Beschluss auf der vorliegenden Ergebnisgrundlage zu treffen. Der Beschluss ergänzt daher nunmehr den bestehenden Ausschluss für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko um den Ausschluss für Patienten mit einem niedrigen Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES in Betracht kommt. Zu den Patientengruppen mit hohem bzw. niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, sind derzeit weitere Beschlüsse in Vorbereitung.

B-3 Würdigung der Stellungnahmen

Im Ergebnis führte das Stellungnahmeverfahren zu folgender Neufassung des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

In § 4 Absatz 2 („Ausgeschlossene Methoden von der Krankenhausbehandlung und klinischen Studien“) wird unter Nummer 1 (Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen) nach 1.1 die folgende Nummer angefügt:

„1.2 Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“

Die Tragenden Gründe zum Beschluss wurden entsprechend angepasst und insbesondere die Passagen zur Aussetzungsbegründung gestrichen.

B-4 Dokumente des Stellungnahmeverfahrens

B-4.1 Beschlussentwurf und Tragende Gründe der DKG – Position 1

B-4.1.1 Beschlussentwurf der DKG – Position 1

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzenen Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt wird“) wird nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:
 - „Y Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
 - Y.1 bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko
Beschluss gültig bis 01.01.2020
 - Y.2 bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung eines medikamentenfreisetzenen Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)
Beschluss gültig bis 01.01.2020
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger / T. Monat JJJJ in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B-4.1.2 Tragende Gründe der DKG – Position 1

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzen Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)

Vom Beschlussdatum

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von mit Antikörpern gegen CD 34 beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig. Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Berichte Nr. 138) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und weiteren Beratungen des G-BA auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens zu dem o. g. Beschluss. Im Ergebnis war von einer Unterlegenheit, d. h. schlechteren patientenrelevanten Resultaten des AK-Stents gegenüber DES-Stents auszugehen, wie in den jeweils veröffentlichten Tragenden Gründen sowie der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beschluss (www.g-ba.de) dargelegt ist. Der G-BA stellte gleichzeitig fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen. Zusätzlich wurde ausgeführt, dass die Bewertung des Einsatzes der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, noch Gegenstand weiterer Beratungen sei. Es wurde ferner dargelegt, dass für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gegenwärtig geeignete Studien durchgeführt würden.

Die Bewertung, die zu einem Ausschluss des AK-Stents für Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents in Betracht kommt, aus der Krankenversorgung führte, basierte hauptsächlich auf den Ergebnissen einer Studie, die im Rahmen des „TRIAS“-

Studienprogramms, durchgeführt wurde. Bei dieser schon abgeschlossenen Studie wurden Patienten mit hohem Restenoserisiko betrachtet (TRIAS-HR).

2.1. Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko

Bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen erfolgt eine Einteilung der Patienten in solche mit hohem und niedrigem Restenoserisiko. Der Grund hierfür ist die Tatsache, dass das Risiko einer Restenose nach koronarer Stentimplantation in verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch ist. Das Restenoserisiko ist insbesondere abhängig von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, und der Art der Gefäßverengung (lang- oder kurzstreckig) bzw. dem Ausmaß der Gefäßverengung (Gefäßdurchmesser). Anhand dieser Merkmale kann man Patienten mit hohem und niedrigem Risiko für eine Restenose in unterschiedliche Gruppen einteilen, wie dies auch im TRIAS-Studienprogramm erfolgte.

Auf Grund des unterschiedlichen Risikoprofils bestehen laut Leitlinien für diese Patientengruppen verschiedene Behandlungsempfehlungen, die sich hauptsächlich in der Art des verwendeten Stents und der damit einhergehenden notwendigen Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung unterscheiden.

Die Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien bezüglich der Auswahl des jeweils bevorzugt zu verwendenden Stents sind unterschiedlich. So wird z.B. in der Leitlinie der European Society of Cardiology¹ die Verwendung von medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stents, DES) standardmäßig bei fast allen klinischen Bedingungen und Läsionsarten empfohlen, bei denen keine Kontraindikationen für eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehen. Andere Leitlinien (Leitlinie der US-amerikanischen² und japanischen³ Fachgesellschaften, NICE-Guideline⁴) und auch die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie⁵ sind zurückhaltender in ihren Ausführungen zur Empfehlung der hauptsächlich bzw. vorrangigen Verwendung von DES unabhängig vom Restenoserisiko im Vergleich zu unbeschichteten Stents (bare metal stents, BMS).

Es gibt demnach Patientinnen und Patienten, für die die Verwendung eines DES zwar grundsätzlich in Betracht kommt und die keine harten Kontraindikationen für die Anwendung eines DES aufweisen, für die die Verwendung eines DES jedoch nicht grundsätzlich empfohlen wird. Für diese Patientengruppe wird bisher ein BMS verwendet. Die Patienten profitieren bei der Implantation eines BMS von einer im Anschluss an die Stenteinlage kürzeren Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung und damit geringeren Risiken für Blutungskomplikationen im Vergleich zur Anwendung eines DES.

Möglicherweise können bei diesen Patienten durch die Anwendung des AK-Stents Verbesserungen im Behandlungsergebnis erzielt werden. Ein Risiko nach Stentimplantation ist die Ausbildung von In-Stent-Restenosen durch ein unkontrolliertes Wachstum des Gewebes der Gefäßinnenwand (Intimahyperplasie). Insbesondere bei der Verwendung von BMS ist auf Grund der Stenteigenschaften die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der beschriebenen Restenosen erhöht. Demgegenüber kann durch die Verwendung von mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stents) dieses Risiko reduziert werden (Verbesserung gegenüber BMS) bei nur einmonatiger dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Verbesserung gegenüber DES).

¹ Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31 (20): 2501-2555.

² Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2011; 124: e574-e651.

³ JCS Joint Working Group. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012 – digest version. Circ J 2013; 77 (6): 1590-1607

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease, TA 152. London: NICE, 2008

⁵ Scheller B, Levenson B, Joner M et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter, Positionspapier der DGK 2011. Kardiologie 2011; 5: 411-435

Es sollte für diese Patientengruppe also kein vorzeitiger Ausschluss dieser möglichen Behandlungsoption erfolgen, sondern es sollten vielmehr die Ergebnisse der bislang noch laufenden Studien zum Vergleich der beiden Stents (AK-Stent und BMS) abgewartet werden.

Im Rahmen des TRIAS-Studienprogramms wird gerade zu dieser Patientengruppe eine weitere (zusätzlich zur TRIAS-HR-Studie) randomisierte Studie durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Vergleich von AK-Stents und BMS in einer Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko (TRIAS-LR). Patienten, für die ein DES kontraindiziert ist, sind im TRIAS-Studienprogramm jedoch ausgeschlossen. Die Tatsache, dass im Rahmen der TRIAS-LR-Studie weiterhin Patienten rekrutiert werden, obwohl der Studienarm zu den Hochrisikopatienten abgebrochen wurde, zeigt bezüglich der beschriebenen Patientengruppe (keine Kontraindikation für DES, niedriges Restenoserisiko und bisher Behandlung mit BMS) weiteren Erkenntnisbedarf und die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative.

Entsprechend des Eintrages der TRIAS-LR-Studie in dem klinischen Studienregister „Current Controlled Trials“ (ISRCTN47701105) (<http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2593685/trias-LR>) wurde der antizipierte Studienabschluss dort ursprünglich mit März 2013 angegeben. Eine Nachfrage zum aktuellen Status der Studie (Verfügbarkeit bzw. Publikation der Ergebnisse) wurde auf Bitte des G-BA durch das IQWiG im Februar 2013 an den Studienverantwortlichen (Principal Investigator) gestellt. Aus der Antwort geht hervor, dass die Patientenrekrutierung noch andauere.

Im Dezember 2013 erfolgte eine Aktualisierung des Studienregistereintrags und das Studienabschlussdatum wurde auf den 01.02.2019 verlegt. Mit ersten Ergebnissen ist daher im Laufe des Jahres 2019 zu rechnen, so dass eine Aussetzung bis zum 01.01.2020 angemessen erscheint.

Da die Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie voraussichtlich wesentliche Erkenntnisse zur Bewertung des Einsatzes von AK-Stents bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko liefern werden, ist es notwendig, den Abschluss dieser Studie abzuwarten und die Beratungen bis zu diesem Zeitpunkt auszusetzen.

2.2 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzungsfähigen Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)

Außerdem gibt es Patienten, für die unabhängig vom Restenoserisiko ein DES z.B. auf Grund von Begleiterkrankungen, erhöhtem Blutungsrisiko oder in naher Zukunft geplanten operativen Eingriffen nicht in Betracht kommt. Diese relativen Kontraindikationen für die Verwendung eines DES werden in der Leitlinie der ESC/EACTS genannt¹.

Kann der DES nicht genutzt werden, kommt zur Zeit der Bare Metal Stent (BMS) zum Einsatz. Allerdings geht die Implantation dieses Stents bei einigen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Restenosen im Vergleich zum Beispiel zum DES einher⁶. Daher besteht für diese Patienten die Notwendigkeit einer Behandlungsalternative. Der mit Antikörpern gegen CD34 beschichtete Stent (AK-Stent) könnte bei dieser Patientengruppe als Alternative zum BMS zur Anwendung kommen.

Auf Grund des Wirkprinzips des AK-Stents, das in Proof-of-concept-Studien und in Registerstudien bzw. Fallserien gezeigt worden ist, besteht also möglicherweise in der Verwendung dieses Stents eine Behandlungsalternative zum BMS durch Vermeidung von Restenosen und Verkürzung der Erforderlichkeit einer gerinnungshemmenden Begleittherapie innerhalb der Patientengruppe, für die ein DES nicht in Betracht kommt (bei hohem und niedrigem Restenoserisiko).

Gegenwärtig werden Studien durchgeführt, die den AK-Stent in verschiedenen Studienpopulationen untersuchen. Die Ergebnisse einer Studie, die den AK-Stent mit dem BMS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vergleicht, sind im Juni 2013 veröffentlicht worden. Dabei zeigte sich bei der Verwendung des AK-Stents (und zusätzlicher hochdosierter Therapie mit Atorvastatin und einjähriger dualer Thrombozytenaggregationshemmung, wie sie bei akutem Koronarsyndrom in den Leitlinien

⁶ Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet 2012; 379: 1393-402

empfohlen wird) nach 6 Monaten eine geringere Restenoserate als beim BMS⁷. Außerdem läuft die TRIAS-LR-Studie (ISRCTN47701105: TRI-stent Adjudication Study – Low Risk of Restenosis), bei der der AK-Stent mit dem BMS bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko verglichen wird. Patienten mit ST-Hebungs-Infarkten und Notwendigkeit einer sofortigen Revaskularisation sind laut Studienprotokoll in den TRIAS-Studien ausgeschlossen.

Allerdings sind weder die Ergebnisse aus der oben beschriebenen kürzlich abgeschlossenen Studie als auch aus der TRIAS-LR-Studie direkt auf die hier thematisierte Patientengruppe (Patienten mit hohem und niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt) übertragbar. In der erstgenannten Studie werden Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom und zusätzlicher Behandlung mit Atorvastatin und dualer Thrombozytenaggregationshemmung betrachtet und in der TRIAS-LR-Studie sind, wie im kompletten TRIAS-Studienprogramm, Patienten, die Kontraindikationen für die Anwendung eines DES haben, explizit ausgeschlossen⁸ (Klomp et al. 2009).

Obwohl folglich für Patientinnen und Patienten (mit hohem und niedrigem Restenoserisiko), die Kontraindikationen für die Verwendung eines DES aufweisen, keine unmittelbaren Erkenntnisse aus laufenden Studien zu erwarten sind, wird dennoch eine Aussetzung der Beratungen bis zum 01.01.2020 empfohlen.

Bei der beschriebenen Patientengruppe handelt es sich um ein sehr kleines und heterogenes Patientenkollektiv, da u.a. die Kontraindikationen für die Verwendung eines DES sehr unterschiedlich sind. So kann zum Beispiel eine bereits bestehende Antikoagulation wegen anderer Erkrankungen, z.B. Vorhofflimmern, ein Grund gegen die beim DES notwendige duale Thrombozytenaggregationshemmung sein. Außerdem können Patienteneigenschaften (z.B. schlechte Compliance) oder nicht aufschiebbare Operationen der Durchführung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und damit der Verwendung eines DES entgegenstehen. Aus diesen Gründen ist es überaus schwierig, eine genau auf dieses Patientenkollektiv fokussierte Studie zu planen und in der Praxis durchzuführen. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass sich aus den genannten Studien oder auf Grund von weiteren medizinischen Entwicklungen neue Erkenntnisse ergeben, die im Hinblick auf die genannte Patientengruppe beispielsweise durch Analogschlüsse oder übertragbare Ergebnisse neue Beratungsansätze liefern.

2.3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[Platzhalter]

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 Verfo Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

4.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

siehe ZD

4.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[Platzhalter]

5. Fazit

⁷ Wojakowski W, Pyrlík A, Krol M et al. Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial). *Minerva Cardioangiologica* 2013; 61(3):301-11

⁸ Klomp M, Beij M, Verouden N et al. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. *Am Heart J* 2009; 158: 527-532

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko

Zur Frage der Anwendung von AK-Stents in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko können möglicherweise relevante Ergebnisse aus einer zur Nutzenbewertung im Grundsatz geeigneten Studie (Trias-LR) erwartet werden. Der Beschluss wird daher gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 bis zum 01.01.2020 ausgesetzt.

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzungsfähigen Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)

Zur Frage der Anwendung von AK-Stents in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt (mit hohem und niedrigem Restenoserisiko) ist es auf Grund der sehr kleinen Patientengruppe und des inhomogenen Patientenkollektivs schwer eine genau auf diese Patientengruppe fokussierte Studie zu planen und in der Praxis durchzuführen. Es laufen derzeit Studien, die in der Zusammenschau mit weiteren medizinischen Entwicklungen im Bereich der koronaren Stents Teilaspekte zur Anwendung des AK-Stents in dieser Patientengruppe beantworten könnten und zumindest Erkenntnisse zu weiteren Beratungen liefern können. Der Beschluss wird daher gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 bis zum 01.01.2020 ausgesetzt.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B-4.2 Beschlussentwurf und Tragende Gründe von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2

B-4.2.1 Beschlussentwurf von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Restenoserisiko

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) wird Nummer 15.1 wie folgt geändert:

„15.1 Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“

II. In Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird nach Nummer X folgende Nummer X+1 angefügt:

„X+1 Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt.

Beschluss gültig bis 30.06.2016“

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B-4.2.2 Tragende Gründe von GKV-SV/KBV und PatV – Position 2

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Restenoserisiko

Vom Beschlussdatum

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Am 21.03.2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Einsatz von ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenfreisetzungsfähigen Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Krankenhausversorgung ausgeschlossen. Dieser Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.06.2013 B1) am 07.06.2013 rechtskräftig. Der Beschluss basierte auf einer eingehenden Prüfung und dem Nachvollzug eines „Rapid Report“ (IQWiG-Berichte Nr. 138) des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). In weiteren Beratungen des G-BA wurden auch die Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens zu dem o. g. Beschluss berücksichtigt. Der G-BA stellte eine Unterlegenheit, d. h. schlechtere patientenrelevante Resultate der Anwendung von AK-Stents gegenüber DES fest und dokumentierte dies in den jeweils veröffentlichten Tragenden Gründen sowie der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem Beschluss (www.g-ba.de). Der G-BA stellte dabei außerdem fest, dass die AK-Stents in dieser Patientengruppe nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzen. Zusätzlich wurde ausgeführt, dass die Bewertung des Einsatzes der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, noch Gegenstand weiterer Beratungen sei. Es wurde ferner dargelegt, dass für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gegenwärtig geeignete Studien durchgeführt würden.

Der G-BA hat nach Inkrafttreten des genannten Beschlusses weitere Beratungen zum AK-Stent durchgeführt und dabei sowohl eine erneute Literaturrecherche vorgenommen als auch die Ergebnisse von Fachgesprächen mit Sachverständigen berücksichtigt. Es wurde deutlich, dass das Anwendungsfeld von DES, anders als bei der Aufnahme der Beratungen angenommen, wesentlich über die Behandlung von Koronargefäßstenosen mit hohem Restenoserisiko hinausgeht. Den Aussagen der Sachverständigen sowie den relevanten aktuellen Leitlinien⁹ ist zu entnehmen, dass **DES regelhaft und unabhängig vom Restenoserisiko** in einem breiten Spektrum von Koronargefäßstenosen zur Anwendung empfohlen werden, sofern nicht (relative) Kontraindikationen für eine bei DES über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erforderlichen dualen Thrombozyten-aggregationshemmung (DTAH) ihren Einsatz verhindern. Im weiteren Verlauf der Beratungen hat sich der G-BA mit der Frage befasst, ob angesichts dieser Erkenntnisse die ursprünglich vorgenommene Differenzierung der Methodenbewertung sinnvoll ist, bei der Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen ein DES in Betracht bzw. nicht in Betracht kommt, und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko unterschiedlich betrachtet wurden. Für die letztere Patientengruppe wurde zunächst angenommen, dass hier primär rein metallene (bare-metal) Stents (BMS) zur Anwendung kommen. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse müssen nunmehr auch die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko differenziert werden in solche, bei denen ein DES in Betracht kommt und solche, bei denen dies aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht der Fall ist.

Entscheidend für die weitere Bewertung war dabei die Frage, ob der Nutzen des AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die ein DES in Betracht kommt belegt ist sowie ggf. die Frage, ob der Einsatz eines AK-Stents hier das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat daher am 31.10.2013 die Fachberatung Medizin des G-BA damit beauftragt, eine „Literaturrecherche inklusive Auswertung zu antikörperbeschichteten Stents (AKS) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko“ durchzuführen, sowohl im Vergleich zu BMS wie auch zu DES. Zusätzlich sollte eine Leitlinienrecherche erfolgen.

2.2 Sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

In dem für die Bewertung der AK-Stents maßgeblichen „TRIAS“-Studienprogramm bzw. den beiden Studien TRIAS-HR („high risk“) und TRIAS-LR („low risk“) (die Risiken jeweils bezogen auf das Risiko für das Auftreten von Restenosen) wurde unter Bezug auf ältere Leitlinien¹⁰ davon ausgegangen, dass DES primär für Läsionen mit hohem bzw. höherem Restenoserisiko eingesetzt würden¹¹. Die TRIAS-HR-Studie stellt nach wie vor die einzige hinreichend belastbare Grundlage dar, um die Anwendung des AK-Stents in Bezug auf dessen Nutzen im Vergleich zum DES zu bewerten. Die Studie für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko (TRIAS-LR-Studie) wird mit einem BMS als Vergleichstherapie durchgeführt. Diese Behandlung entspricht nicht mehr den aktuellen Leitlinien, sofern für die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko ein DES in Betracht kommt.

Es liegen über die nachgewiesenen schlechteren patientenrelevanten Resultate des AK-Stents gegenüber DES bei Patienten mit hohem Restenoserisiko hinaus keine hinreichend belastbaren Hinweise dafür vor, dass der AK-Stent in anderen Patientengruppen im Vergleich zum DES wesentlich andere oder gar bessere Ergebnisse aufweisen könnte. Dies gilt auch für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz eines DES in Betracht kommt. Bei der ergänzenden Literaturrecherche der Fachberatung Medizin des G-BA vom 19. Dezember 2013 wurden keine weiteren relevanten Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

Es liegen somit keinerlei Daten zum Nutzen des AK-Stents in der Gruppe von Patienten vor, die ein niedriges Restenoserisiko haben und bei denen gleichzeitig die Anwendung eines DES in Betracht

⁹ ECS/ EACTS Guideline on myocardial revascularization; European Heart Journal (2010) 31, 2501-2555; Neumann et al. 2012. Kardiologie 2012 • 6:94-104

¹⁰ ESC Guidelines. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. European Heart Journal (2005) 26, 804-847

¹¹ Klomp et. al. 2009. Design and rationale of the TRI-stent Adjudication Study (TRIAS) Program. Am Heart J 2009;158:527-532.e1

kommt. Der AK-Stent hat hier somit auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative entsprechend §137 c Abs. 1 SGB V bzw. entsprechend der VerfO des G-BA 2. Kapitel §14 Absatz 3 und Absatz 4. Es liegen bisher keine Daten vor, die erwarten lassen, dass der AK-Stent in dieser Patientengruppe den DES hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen oder zumindest gleichwertig ist. Angesichts der Unterlegenheit des AK-Stents gegenüber DES bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ist auch nicht davon auszugehen, dass eine Studie geplant werden kann, deren Hypothese von einer Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit (bzw. Vergleichbarkeit) des AK-Stents gegenüber DES bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko ausgeht. Es erscheint zweifelhaft, ob eine solche Studie in der Praxis durchführbar wäre.

Es ist demnach sachgerecht, den Ausschluss der Anwendung von AK-Stents unabhängig vom Restenoserisiko auf alle Patientinnen und Patienten zu erweitern, für die der Einsatz eines DES in Betracht kommt.

Vom Ausschluss nicht betroffen ist der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit Koronargefäßstenosen unabhängig vom Restenoserisiko, bei denen der Einsatz eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Dies kann z. B. dann der Fall sein, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde.

Liegen relative Kontraindikationen zum Einsatz eines DES vor, so ist über die Notwendigkeit einer Revaskularisation im Hinblick auf die spezifische Ausprägung dieser relativen Kontraindikationen bzw. weitere, patientenseitig relevante Faktoren zu entscheiden (z. B. Dringlichkeit eines operativen Eingriffs, Einschätzung der erwarteten Therapieadhärenz in Bezug auf die DTAH). Auch wenn spezifische Hinweise fehlen, welche alternative Vorgehensweise in diesen Fällen zu wählen wäre¹, kann doch davon ausgegangen werden, dass BMS zumindest für erhebliche Teile der Patientinnen- bzw. Patientengruppen mit relativen DES-Kontraindikationen eine häufig gewählte Therapieform bzw. Methode der Revaskularisation darstellen. Dies gilt insbesondere für Anwendungsfälle, in denen zwar eine mindestens 6-monatige DTAH als nicht durchführbar erscheint, eine wesentlich kürzere DTAH jedoch möglich ist. Generell gilt eine 4-wöchige DTAH-Gabe bei BMS als angemessen, in bestimmten Fällen (elektiver Eingriff, erhöhtes Blutungsrisiko) wird jedoch auch eine lediglich 2-wöchige DTAH für möglich gehalten¹². Entsprechende Empfehlungen wurden auch im Rahmen der ergänzenden Literatur- und Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin des G-BA gefunden.

Zur Frage, welchen Stellenwert der Einsatz eines AK-Stents bei Patienten mit relativen Kontraindikationen für die Anwendung eines DES hat, hat die Fachberatung Medizin des G-BA eine ergänzende Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass lediglich Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zum Einsatz des AK-Stents mit sehr kurzer DTAH-Dauer bei Patienten vorliegen, bei denen ein DES aufgrund medizinischer Gründe nicht indiziert ist. Eine Bewertung des Nutzens von AK-Stents in dieser Patientengruppe ist aufgrund vorliegender Studienergebnisse nicht möglich. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass der AK-Stent in dieser Indikation das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Gegenwärtig wird noch eine randomisierte Studie zum Vergleich des AK-Stents mit BMS (TRIAS-LR, s.o.) durchgeführt, in der überprüft wird, ob der AK-Stent dem BMS bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko überlegen ist. Diese Studie liefert möglicherweise relevante Ergebnisse für die Bewertung des Einsatzes der AK-Stents in der Patientinnen- bzw. Patientengruppe, für die ein DES nicht in Betracht kommt. Die mögliche Relevanz ergibt sich dadurch, dass davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten in dieser Studie zumindest zu erheblichen Teilen eine DTAH-Gabe für einen deutlich geringeren Zeitraum als 6 Monate erhalten. Angesichts der Tatsache, dass der Einsatz eines BMS (also der Kontrollintervention) in diesem Patientenkollektiv heutzutage nicht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien entspricht, könnte es sein, dass ein wesentlicher Anteil der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer relative Kontraindikationen für DES

¹² 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011;124:e574-e651; Gawaz M, Geisler T. Update orale Plättchenhemmer. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2012 • 6:195-209.

aufweisen wird. In jedem Fall ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie für die Beurteilung des Nutzens der AK-Stents bei Patientinnen und Patienten mit relativen DES-Kontraindikationen relevant sein können, indem sie dazu beitragen, die Frage zu beantworten, welchen Stellenwert die Anwendung eines AK-Stents gegenüber der eines BMS hat. Daher setzt der G-BA die weiteren Beratungen zum Stellenwert des AK-Stents bei Patienten, bei denen ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, in Erwartung der Ergebnisse dieser Studie aus.

Eine Unsicherheit im Hinblick auf die TRIAS-LR-Studie besteht darin, dass sich der Abschluss dieser Studie (ursprünglich geplantes Studienende März 2013) aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten erheblich verzögert. Eine Nachfrage zum aktuellen Status der Studie (Verfügbarkeit bzw. Publikation der Ergebnisse) wurde auf Bitte des G-BA durch das IQWiG erstmals im Februar 2013 an den Studienverantwortlichen (Principal Investigator) gestellt. Aus der Antwort ging lediglich hervor, dass die Patientenrekrutierung noch andauere. Im Oktober 2013 wurde der G-BA darüber informiert, dass bis August desselben Jahres etwa zwei Drittel der erforderlichen Patienten in die Studie eingeschlossen waren. Der ursprüngliche Eintrag der TRIAS-LR-Studie (ISRCTN47701105) in dem klinischen Studienregister „Current Controlled Trials“ (<http://www.controlled-trials.com/>)¹³ wurde im Dezember 2013 geändert. Dort findet sich jetzt als antizipiertes Studienabschlussdatum Februar 2019. Da eine Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten über fünf Jahre geplant ist, kann von einem Rekrutierungsabschluss im Februar 2014 ausgegangen werden. Der primäre Endpunkt für die Studiauswertung ist „Target Lesion Failure nach zwölf Monaten“; entsprechende Studiendaten für alle Patienten dürften also im Frühjahr 2015 vorliegen. Eine zeitlich vergleichsweise enge Befristung der Auswertung (bis Mitte 2016) erscheint vor diesem Hintergrund sachgerecht und geboten.

2.3 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Grundsätzlich ist die Anwendung von perkutanen Revaskularisationen sowohl im stationären als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar; insbesondere bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte jedoch gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie KHK eine stationäre Behandlung erfolgen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit wird daher verzichtet.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da von einem geringeren Nutzen in Kombination mit einem erhöhten Risiko/Schaden bei der Behandlung mit AK-Stents gegenüber DES bei Patienten auszugehen ist, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist eine (sektorspezifische) Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Einbeziehung von Kostengrößen nicht angemessen. Geringerer Nutzen bzw. höheres Risiko/Schaden kann nicht durch ggf. geringere Kosten aufgewogen werden, deren Einbeziehung daher nicht relevant ist.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[Platzhalter]

3. Bürokratiekostenermittlung

¹³ <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN47701105> (Zugriff: 23.12.2013)

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

4.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Siehe ZD

4.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[Platzhalter]

5. Fazit

Im Ergebnis der Nutzenbewertung und der Notwendigkeitsbetrachtung kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass der Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronaren Stenosen unabhängig vom Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht notwendig ist.

Nach § 137c Abs. 1 SGB V ist bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch zu bewerten, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das Vorhandensein eines solchen Potenzials wird für diese Patientengruppe nach eingehender Abwägung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verneint.

Der Einsatz der Methode bei Patienten unabhängig vom Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, wird in Erwartung der Ergebnisse der TRIAS-LR-Studie bis Mitte 2016 ausgesetzt.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Die Anwendung von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Zur Frage der Anwendung von AK-Stents bei Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Implantation eines DES aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, können möglicherweise relevante Ergebnisse aus einer zur Nutzenbewertung im Grundsatz geeigneten Studie zeitnah erwartet werden. Der Beschluss wird daher gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 bis zum 30.06.2016 ausgesetzt.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B-4.3 Schriftliche Stellungnahmen

B-4.3.1 Bundesärztekammer



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung
von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und
bei Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzenden
Stents nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)

Berlin, 17.03.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 13.02.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung zu folgendem Thema aufgefordert: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko).

Im März 2013 hatte der G-BA die Behandlung von Koronargefäßstenosen mit antikörperbeschichtete Stents (AK-Stents) für Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko einer Restenose haben, und für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents in Betracht kommt, als Methode der stationären Versorgung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen. Begründet wurde dieser Ausschluss mit einem deutlich höheren und schwerwiegenderen Schadenspotenzial von AK-Stents im Vergleich zu DES. Der beschlussvorbereitende Unterausschuss Methodenbewertung hatte damals dem Plenum ein einheitliches Votum vorlegen können.

Bei dem jetzt vorliegenden Beschlussentwurf ist dies nicht mehr der Fall. Ziel der aktuellen Bewertung ist der Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents bei

- a) Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko sowie bei
- b) Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung eines DES wegen Kontraindikationen nicht in Betracht kommt – unabhängig von der Einstufung des Restenoserisikos.

Der Unterausschuss hat hierzu zwei unterschiedliche Positionen erarbeitet:

Eine „Position 1“ schlägt eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens für AK- Stents für beide der geschilderten Fallkonstellationen vor.

Eine „Position 2“ teilt hingegen den Aussetzungsvorschlag einer Bewertung lediglich für die Patientengruppe, bei denen die alternative Anwendung von DES nicht möglich ist (b). Für Patientinnen und Patienten, die mit DES behandelt werden könnten (a), soll hingegen der Einsatz von AK-Stents ganz ausgeschlossen werden, unabhängig vom Restenoserisiko.

In den tragenden Gründen wird für Position 1 und den dort vertretenen Beschlussentwurf einer Aussetzung des Bewertungsverfahrens auch für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko u. a. darauf verwiesen, dass für diese Patientengruppe derzeit noch Studien liefen, darunter die TRIAS-LR aus dem TRI-stent adjudication study program (TRIAS). Bei dieser Studie handele es sich um einen Vergleich zwischen AK-Stents und BMS (bare metal stents, also weder mit Antikörpern noch mit Medikamenten beschichtete Stents). Von den Ergebnissen dieser Studie, mit denen im Laufe des Jahres 2019 gerechnet werde, seien voraussichtlich wesentliche Erkenntnisse zur Bewertung des Einsatzes von AK-Stents bei Niedrigrisiko-Patienten zu erwarten. Es sollte daher für die Patientengruppe mit niedrigem Restenoserisiko kein vorzeitiger Ausschluss der Behandlungsoption mit AK-Stents erfolgen.

In den tragenden Gründen für Position 2 wird auf neue Erkenntnisstände aufmerksam gemacht, die sich im Verlaufe der Beratungen und nach Inkrafttreten des Beschlusses zur Einstufung von AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko vom März 2013 ergeben hätten. So hätte sich gezeigt, dass der Einsatz von DES in der Versorgung tat-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

sächlich breiter erfolge als zunächst angenommen, insbesondere unabhängig vom Grad des Restenoserisikos. Für Patienten mit geringem Restenoserisiko sei zunächst angenommen worden, dass primär BMS zur Anwendung kommen würden. Diese Behandlung entspräche aber auch nicht mehr aktuellen Leitlinien (sofern für diese Patienten die Behandlung mit DES in Frage kommt). Damit sei der ursprüngliche Ansatz einer differenzierten Bewertung in Abhängigkeit vom Restenoserisiko zu hinterfragen. Die bei der Fachberatung Medizin des G-BA beauftragte Literaturrecherche mit Stand v. 30.01.2014 habe ergeben, dass keinerlei Daten zum Nutzen von AK-Stents bei Patienten mit Niedrigrisiko vorlägen und, angesichts der nachgewiesenen Unterlegenheit von AK-Stents gegenüber DES bei Hochrisiko-Patienten, auch nicht davon auszugehen sei, dass eine derartige Studie aufgelegt werden würde. Damit sei es sachgerecht, die Anwendung von AK-Stents unabhängig vom Risikograd auszuschließen (sofern DES nicht kontraindiziert ist).

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer befürwortet die in beiden Beschlussentwürfen vorgesehene Aussetzung der Bewertung für den Einsatz von AK-Stents bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt (unabhängig vom Restenoserisiko).

Zur Frage der Bewertung von AK-Stents bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko ist aus Sicht der Bundesärztekammer zunächst anzumerken, dass Unterschiede in der Interpretation der vorliegenden Evidenz bestehen, insbesondere der Evidenz aus Fachgesprächen mit Sachverständigen und der Auswertung von Leitlinien. Hierzu korrespondierend liegen nicht nur zwei Versionen von tragenden Gründen, sondern auch zwei Versionen der zusammenfassenden Dokumentation der Beratungen im Unterausschuss vor.

Sinngemäß übereinstimmend wird darin darauf hingewiesen, dass Gespräche mit Experten insbesondere Zweifel am Stellenwert der Einteilung von Patienten in Risikoklassen für Restenosen geweckt hätten bzw. kontrovers diskutiert worden seien. In der zur Position 2 gehörenden Dokumentation wird weiterhin ausgeführt, dass eher das Blutungsrisiko der Patienten leitend für Therapieentscheidung sei und die klinische Realität eher durch eine Aufteilung in Patienten, bei denen DES eingesetzt werden, und in Patienten, für die DES nicht als therapeutische Alternative in Betracht kommen, abzubilden sei. Die relevanten aktuellen Leitlinien würden DES regelmäßig und unabhängig vom Restenoserisiko in einem breiten Spektrum von Koronargefäßstenosen empfehlen.

In der zur Position 1 gehörenden Dokumentation wird hingegen herausgestellt, dass in Leitlinien durchaus auf die unterschiedlichen Risikoprofile für Restenosen Bezug genommen werde und dementsprechend unterschiedliche Behandlungsempfehlungen ausgesprochen würden. Auch werde eine vorrangige Verwendung von DES nicht in allen Leitlinien einheitlich empfohlen.

Unabhängig von der Frage der Interpretation vorliegenden Leitlinienmaterials dürfte aus Sicht der Bundesärztekammer festzuhalten sein, dass aus Leitlinien derzeit keine eindeutigen Antworten bezüglich Über- oder Unterlegenheit von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil zu extrahieren sind. Daher rückt in beiden Positionen die Betrachtung der verfügbaren Studien verstärkt in den Fokus. Position 1 verweist dementsprechend zu Recht auf noch zu erwartende Studienerkenntnisse. Es ist dabei allerdings anzumerken, dass die diesbezüglichen Studien den Vergleich von AK-Stents mit BMS beinhalten. An dieser Stelle gibt Position 2 den nicht minder berechtigten Hinweis, dass der breite Einsatz von BMS möglicherweise nicht mehr der klinischen Realität entspricht, und das Studienergebnis demzufolge nur begrenzt Aufschluss darüber geben wird, in wel-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

chem Verhältnis AK-Stents und DES bei der Behandlung von Niedrigrisikopatienten stehen würden. Die Überlegung, dass der postulierte biomedizinische Wirkungsmechanismus von AK-Stents gegenüber DES bezüglich der Verhinderung von Restenosen sich nicht nur in der Gruppe von Hochrisikopatienten als unterlegen erweist, ist nicht von der Hand zu weisen, sie ist aber auch – mangels Studienergebnissen – spekulativ.

Im Ergebnis lässt sich aus den Argumenten weder ein sofortiger Ausschluss der Methode ableiten, noch erscheint die Perspektive, in 2020 eine eindeutige Antwort zu erhalten, sonderlich erfolversprechend. Allein die Antizipation weiterer Fortschritte bei der Modifikation von Stents oder anderer Methoden der Koronarintervention lassen erwarten, dass schon in wenigen Jahren andere Fragestellungen in den Vordergrund gerückt sein werden.

Angesichts der nicht eindeutigen Entscheidungsgrundlage empfiehlt die Bundesärztekammer, das methodische Spektrum zur Behandlung von Koronargefäßstenosen vorerst nicht einzuschränken, AK-Stents also derzeit nicht den auszuschließenden Methoden zuzuordnen, sondern die weitere Beobachtung zuzulassen. Die weitere Anwendung wäre durch entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen zu flankieren. Sollten sich dabei oder aus einer der laufenden Studien jedoch die Vorbehalte gegen AK-Stents auch bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko verdichten, erschiene ein zwischenzeitlicher Beschluss zum Versorgungsausschluss auch kurzfristig gerechtfertigt.

Berlin, 17.03.2014



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

B-4.3.2 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.**

German Cardiac Society

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Telefon: +49 (0)211 600 692-0 Telefax: +49 (0)211 600 692-10
<http://www.dgk.org> E-mail: info@dgk.org

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung &
Veranlasste Leistungen
z.H. Frau Kathrin Althoff
Postfach 12 06 06
10506 Berlin

Düsseldorf, den 18. Februar 2014
St./Lese/Geopost/BA03/IN/Stents

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
hier: **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen**

Sehr geehrte Frau Althoff,

wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben vom 13. Februar 2014, in dem Sie unserer Fachgesellschaft ein Recht zu einer erneuten Stellungnahme bzgl. des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen einräumen. Dem Schreiben entnehmen wir, dass der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) sich nicht auf einen gemeinsamen Beschlussentwurf verständigen können. Es wurden vom UA MB zwei unterschiedliche Positionen vorgeschlagen (siehe Ihr Schreiben vom 13.2.14).

Aufgrund der derzeitigen Datenlage und der heute gängigen klinischen Praxis mit Einsatz von DES auch bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko (gemäß Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC)) votieren wir nach ausführlicher Diskussion in unserer Fachkommission für Klinische Kardiologie einstimmig für die Position 2, d.h.

1. einen Ausschluss des Einsatzes von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES in Betracht kommt, und
2. eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von AK-beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung eines DES nicht in Betracht kommt, bis zum 30. Juni 2016.

Vorstand: Prof. Dr. Christen W. Hamm (Präsident) - Prof. Dr. Georg Ertl - Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck
Geschäftsführer und besonderer Vertreter nach § 30 BGB: Dipl.-Math. Konstantinos Papouzelis
Stz: Bad Nauheim - Eingetragen beim AG Friedberg unter VR 334

Die noch ausstehende TRIAS-LR Studie (BMS vs. AK-beschichteter Stent bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose) kann bei den bekannten Rekrutierungsschwierigkeiten selbst bei fristgerechtem Studienverlauf nur bedingt Auskunft über das Therapiepotential von AK-beschichteter Stents geben, da mittlerweile entsprechend der Leitlinie der ESC die meisten Patienten unabhängig ihres Restenoserisikos mit DES behandelt werden. Somit ist bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko für AK-beschichtete Stents kein zusätzliches Therapiepotential zu erwarten. Die Tatsache, dass AK-beschichtete Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko dem DES unterlegen war (TRIAS-HR Studie), unterstreicht diese Einschätzung noch. Einzig bei Patientinnen und Patienten bei denen kein DES eingesetzt werden kann, besteht theoretisch noch ein Therapiepotential für den Einsatz AK-beschichteter Stents. Deshalb sollte wie vorgeschlagen das Bewertungsverfahren für diese Patientengruppe bis Mitte 2016 ausgesetzt werden. Wobei auch hier kritisch erwähnt werden muss, dass Patienten mit Kontraindikation für einen DES aus der TRIAS-LR Studie ausgeschlossen werden.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Christian Hamm
Präsident der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Heribert Schunkert
Vorsitzender der
Kommission für Klinische Kardiologie

B-4.3.3 Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
THORAX-, HERZ- UND GEFÄSSCHIRURGIE (DGTHG)**

(Sitz: Berlin)

DGTHG • Langenbeck-Virchow-Haus • Luisenstraße 58/59 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
z.Hd. Frau Katrin Althoff
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen
Wegelystraße 8
10623 Berlin

per E-Mail: antikoeperbeschichtete.stents@g-ba.de



DER VORSTAND

Geschäftsstelle:
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 58/59
10117 Berlin
☎ +49 30 28004 370
☎ +49 30 28004 379
✉ sekretariat@dgthg.de
🌐 www.dgthg.de
17. März 2014

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften die in der AWMF organisiert sind

hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Ihr Schreiben vom 13. Februar 2014 an die AWMF

Sehr geehrte Frau Althoff,

in der o.a. Angelegenheit möchte die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hiermit ihr Stellungnahmerecht wahrnehmen und Ihnen fristgerecht mitteilen, dass die DGTHG

- für die **Position 2** votiert und
- die übermittelten tragenden Gründe der Position 2 (Fassung vom 30.01.2014) inhaltlich befürwortet.

Bezüglich einer möglichen mündlichen Stellungnahme im Rahmen einer Anhörung möchten wir bereits zu diesem Zeitpunkt mitteilen, dass die DGTHG hierzu selbstverständlich zur Verfügung steht.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. J. Cremer
Präsident der DGTHG

Prof. Dr. M. Heinemann
Editor in Chief

B-4.3.4 OrbusNeich



- EINSCHREIBEN -

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des Unterausschuss Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystrasse 8
10623 Berlin

17. März 2014

Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zu ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Stellungnahme des betroffenen Medizinprodukteherstellers OrbusNeich Medical GmbH nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 zu **Position 1**: Beschlussentwurf „Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stent, DES) nicht in Betracht kommt (hohes und niedriges Restenoserisiko)*“

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Dr. Deisler,

sehr geehrte Beratungsmitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung,

am 21. März 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss den Einsatz von ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Leistungspflicht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen. Auch hinsichtlich weiterer Patientengruppen sind die Beratungen zum Einsatz des AK-Stents nun weitestgehend abgeschlossen.

Wir bedanken uns daher für die Übermittlung der beiden Positionen und der entsprechenden Unterlagen zur Wahrnehmung des Stellungnahmerechts gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V zum geplanten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHM-RL) hinsichtlich des Einsatzes des AK-Stents in weiteren Patientengruppen.

Drei Patientengruppen sind Gegenstand des vorliegenden Beschlussentwurfs:

- 1) Niedriges Restenoserisiko (LR) und DES kommt in Betracht (DES)
- 2) Niedriges Restenoserisiko (LR) und DES kommt nicht in Betracht (Non-DES)
- 3) Hohes Restenoserisiko (HR) und DES kommt nicht in Betracht (Non-DES)

OrbusNeich Medical GmbH

Gutsw-Steinmann-Platz 1
85199 Wiesbaden
Germany

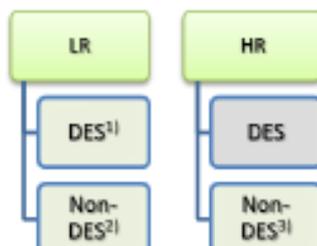
Tel: +49 611 5067 820
Fax: +49 611 5067 818

kundenservice@OrbusNeich.com
www.OrbusNeich.com

Deutsche Bank AG
BLZ 510 700 24
Konto 0122101 00

Geschäftsführer:
Stefan B. Beerheller

Wiesbaden HRB 23466
USt-IdNr: DE258854429



Die vierte Patientengruppe (HR-DES) war Gegenstand der Beschlussfassung im März 2013.

Gemäß des nun vorliegenden Beschlussentwurfs der Position 1, soll das Bewertungsverfahren zum Einsatz des AK-Stents in den Patientengruppen 1 - 3 (LR-DES, LR-Non-DES, HR-Non-DES) bis zum 1. Januar 2020 ausgesetzt werden.

Zu dem vorliegenden Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 137c SGB V nimmt die OrbusNeich Medical GmbH als Hersteller wie folgt Stellung.

1. ENGE GESETZLICHEN VORAUSSETZUNGEN DES § 137c SGB V UND AUSSETZUNG DES VERFAHRENS

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie der Einsatz von AK-Stents werden – anders als im ambulanten Bereich – im Krankenhaus erstattet, solange sie nicht nach § 137c SGB V ausgeschlossen sind. Es gilt im stationären Bereich der Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Dieser Grundsatz trägt dem besonderen Bedarf der stationär behandelten Patienten nach alternativen Behandlungsmethoden Rechnung. Der Gesetzgeber will mit der Regelung des § 137c SGB V ausdrücklich die Innovation im Krankenhaus fördern. Der medizinische Fortschritt darf nicht behindert werden (BT Drucks. 14/1245, S. 90). Dies widerspricht auch nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot: Die Krankenhäuser haben – insbesondere wegen der Pauschalvergütung – ein eigenes Interesse daran, nur wirtschaftliche Maßnahmen einzusetzen. Zudem sind die Ärzte selbst berufsrechtlich verpflichtet, zweckmäßig und wirtschaftlich zu behandeln. Der Ausschluss neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus soll folglich zu Recht die Ausnahme sein.

Zum Schutz innovativer Methoden sind die Voraussetzungen für einen Ausschluss daher eng gefasst. Dies ergibt sich auch aus der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c (BT-Drucks. 17/6906, S. 86). Demnach hat *der Gemeinsame Bundesausschuss in der Vergangenheit nach erfolgter sektorenübergreifender Nutzenbewertung zunehmend gleichgeartete Beschlüsse für den ambulanten und stationären Bereich gefasst. Während negative Entscheidungen wegen des geltenden Verbots mit Erlaubnisvorbehalt in § 135 SGB V auf den status quo in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung grundsätzlich keine Auswirkungen haben, bedeutet eine entsprechende Ausschlussentscheidung für den stationären Bereich, dass eine Methode, die zuvor wegen der nach § 137c SGB V geltenden Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im Krankenhaus zur Verfügung gestanden hat, nun grundsätzlich nicht mehr allgemein zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, die zutreffend eine*



sektorenübergreifende Nutzenbewertung als Ausgangspunkt haben, berücksichtigen auf Grundlage des geltenden Rechts nicht hinreichend den besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten.“

Die Gesetzesbegründung macht noch einmal den Unterschied zwischen einer Bewertung nach § 135 SGB V (ambulanter Bereich) und nach § 137c SGB V (stationärer Bereich) klar: Im Rahmen des § 137c SGB V muss der Gemeinsame Bundesausschuss die engen Voraussetzungen des § 137c SGB V für einen Ausschluss beachten, um dem oben genannten Bedarf der Patienten gerecht zu werden und ihnen nicht ohne Notwendigkeit die Behandlung mit innovativen bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten Methoden im Krankenhaus zu versagen.

Die konkreten Voraussetzungen ergeben sich aus § 137c SGB V:

“Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e.“

Der Gemeinsame Bundesausschuss darf eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode nur ausschließen, wenn der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist und sie kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das bedeutet, der Gemeinsame Bundesausschuss muss zunächst darlegen, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet die Methode im Versorgungskontext in Hinblick auf etablierte therapeutische Alternativen. Er prüft den Nutzen einer Methode nach den Maßstäben und Kriterien evidenz-basierter Medizin. Dies bedeutet jedoch nicht, dass er sich auf Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten beschränken darf. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der GBA-VerfO eine Nutzen-Schaden-Abwägung aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen vorzunehmen.

Bisher gibt es zum Einsatz von AK-Stents in den Patientengruppen 1 bis 3 (LR-DES, LR-Non-DES, HR-Non-DES) keinen Beleg in positiver oder negativer Hinsicht. Ein Nutzen oder gegebenenfalls mangelnder Nutzen kann aber durch die Ergebnisse einer noch laufenden Studie belegt werden: Für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen



der Einsatz von DES in Betracht kommt, läuft derzeit noch die TRIAS-LR-Studie [1]. Dies zeigt Folgendes:

- Aus Sicht der Patienten und Ärzte – die TRIAS-LR-Studie ist eine von Ärzten initiierte Studie (ein sogenannter "Investigator Initiated Trial") – ist der DES-Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko allein keine ausreichende therapeutische Alternative. Eine (weitere) Behandlungsalternative ist erforderlich; ansonsten hätten die Ärzte ein anderes Studiendesign gewählt oder einfach DES eingesetzt.
- Die TRIAS-LR Studie generiert noch medizinisch aussagekräftige Daten für Patienten mit geringem Restenoserisiko, für die der Einsatz von DES in Betracht kommt. Mit diesen Daten kann der Nutzen oder der mangelnde Nutzen des Einsatzes von AK-Stents belegt werden.

Dies berücksichtigend kann und wird der Gemeinsame Bundesausschuss – wie **Position 1** zeigt – die Nutzenbewertung bezüglich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, und bei Patienten, bei denen unabhängig vom Restenoserisiko die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, daher noch nicht abschließen; es ist nämlich zu erwarten, dass die Studie Ergebnisse liefert, mit denen der Nutzen hinreichend belegt werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss übt daher in **Position 1** sein Ermessen fehlerfrei aus, indem er gemäß § 14 Abs. 1, 2. Spielstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO das Beschlussverfahren aussetzt.

2. DAUER DER AUSSETZUNG

Auch die Dauer der Aussetzung wie sie in **Position 1** vorgesehen ist, ist angemessen:

Die Rekrutierung in der TRIAS-LR Studie wurde nach neusten Informationen Ende Februar eingestellt. Die Nachbeobachtung und Auswertung der Studie wird mit den bereits eingeschlossenen über 850 Patienten durchgeführt. Die ersten Daten zum primären (12-Monats-) Endpunkt dürften daher – deutlich früher als ursprünglich angenommen – bereits Ende März 2015 vorliegen. Die gesamte Nachbeobachtung der TRIAS-LR-Studie ist allerdings auf fünf Jahre angesetzt. Die aus der Nachbeobachtung gewonnenen Daten und langfristigen Ergebnisse sind für eine abschließende Beurteilung auch durchaus relevant: Bereits die Zwei-Jahres-Ergebnisse der TRIAS-LR-Pilotstudie zeigten, dass sich in der langen und sehr langen Frist die Unterschiede im primären Endpunkt zwischen den beiden Gruppen (dort: AK-Stent vs. DES) verringerten [2].

Eine Aussetzung des Verfahrens bis zum 1. Januar 2020 – wie in **Position 1** vorgeschlagen – ist daher sachgerecht und geboten. In jedem Fall sollten aber die ersten Ergebnisse der 12-Monats-Endpunkte abgewartet werden.

3. KEIN AUSWIRKEN DES FRÜHEREN VERFAHRENS ZUM EINSATZ VON AK-STENTS BEI PATIENTEN MIT HOHEM RESTENOSERISIKO AUF DIE VORLIEGENDE BEWERTUNG

In diesem Zusammenhang möchte die OrbusNeich Medical GmbH auf das frühere Verfahren zum Einsatz ausschließlich antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko verweisen (Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21. März 2013). In diesem Verfahren wurden die Fakten nicht korrekt wiedergegeben und auch eine falsche Bewertung vorgenommen. Im Rahmen der von Ärzten initiierten TRIAS-HR-Studie war der AK-Stent in einem experimentellen Setting mit einem DES verglichen worden und konnte konzeptbedingt nicht die gleiche Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen entfalten. Die Studie wurde beendet als klar wurde, dass eine Gleichwertigkeit statistisch nicht mehr erreicht werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss zog daraus fälschlicherweise den Schluss, dass der AK-Stent außerhalb klinischer Studien in derselben Patientenpopulation eingesetzt wird und ein Schadenspotenzial aufweist, das mit der Antikörperbeschichtung des Stents in Zusammenhang steht.

OrbusNeich Medical GmbH hat in diesem früheren Verfahren bisher davon abgesehen, rechtliche Schritte einzuleiten und möchte nun darauf hinweisen, dass die Fehler im früheren Verfahren sich nicht auf das jetzige auswirken dürfen. OrbusNeich nimmt insoweit aber durchaus zu Kenntnis, dass das frühere Verfahren jedenfalls in **Position 1** des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Referenzwirkung entfaltet und sich auf das Verfahren nicht auszuwirken scheint. Dies ist auch schon deswegen geboten, weil es im früheren Verfahren um einen anderen Vergleich und andere Patienten ging. Die Bewertung im früheren Verfahren lässt daher keinen Schluss auf die Bewertung im jetzigen Verfahren zu. Zudem war die damalige Bewertung falsch. Die Entscheidung des G-BA basierte allein auf dem Ergebnis einer unüblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus zum Unterschied der TRIAS-HR-Studienarme hinsichtlich des Risikos eines Myokardinfarkts. Darüber hinaus wurden weitere Aspekte, wie das zeitliche Auftreten der Myokardinfarkte und mittlerweile geänderte, internationale Definitionen eines Myokardinfarkts nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang teilt OrbusNeich Medical GmbH die Auffassung der TRIAS-Studienleitung, die sich in folgende Kernaussagen zusammenfassen lässt:

- Die Analyse des Auftretens der Myokardinfarkte (MIs) im AK-Stent-Studienarm zeigte vier Ereignisse, die periprozedural auftraten. Die MIs definierten sich allein durch leichte Enzymanstiege (Troponin), nicht jedoch durch Patientenbeschwerden. Die Ereignisse waren nicht schwerwiegend – es kam zu keinen lebensbedrohlichen Situationen.
- Vier weitere, spontan auftretende MIs mit zeitlichem Abstand zur Stentimplantation definierten sich ebenso allein durch einen Enzymanstieg (Troponin). Auch bei diesen Ereignissen handelte es sich nicht um schwerwiegende Infarkte.
- Die Ereignisse konnten festgestellt werden, weil das Studienprotokoll eine sorgfältige Untersuchung der Enzymwerte vorsah und weil bereits kleine Anstiege der Troponinwerte als MIs gewertet wurden.
- Mittlerweile wurden die international gültigen Definitionen von MIs geändert und liegen seit 2012 in einer dritten Fassung vor. Entsprechend den neuen Definitionen ist der alleinige Enzymanstieg kein ausreichendes Kriterium mehr,



einen MI festzustellen. Vor diesem Hintergrund würden einige in der TRIAS-HR-Studie festgestellten MIs heute nicht mehr als solche gezählt werden.

- Aufgrund der fehlenden Studienpower, lassen sich keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf den Vergleich AK-Stent vs. DES hinsichtlich des Auftretens von MIs in der untersuchten Studienpopulation ziehen. Der Unterschied der MI-Raten in den beiden Studienarmen der TRIAS-HR-Studie war ohnehin in statistischer Hinsicht nicht signifikant und wird angesichts der neuen Definition von MIs noch kleiner.

Der Grund für die Beendigung der Studie wurde dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von der TRIAS-Studienleitung in einem Schreiben im Frühjahr 2013 mitgeteilt (Zitat und Übersetzung aus dem Englischen):

„Abschließend möchten wir klarstellen, weshalb die TRIAS HR Studie vorzeitig beendet wurde. Für den Genous Stent lag im Vergleich zum DES eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen vor, jedoch gab es keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Implantats. Der im Manuskript erwähnte „Safety Issue“ bezieht sich auf die Auffassung des Data and Safety Monitoring Boards, wonach keine weiteren Patienten einer Studie ausgesetzt werden sollten, wenn die Bemühungen [der Studiendurchführung, Anm. des Übersetzers] vergeblich geworden sind.“

Es kann daher nicht davon gesprochen werden, dass die Studie wegen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Behandlungsmethode, bzw. des AK-Stents beendet wurde. Vielmehr wurde die Studie beendet, weil das Data and Safety Monitoring Board feststellte, dass die Studienhypothese statistisch nicht mehr belegt werden konnte und es somit nutzlos sei weitere Patienten einer klinischen, experimentellen Situation auszusetzen. Der AK-Stent wurde **niemals** als Behandlung mit Schadenspotenzial eingestuft.

Wir bitten hiermit den Gemeinsamen Bundesausschuss, alle in dieser Stellungnahme vorgebrachten Aspekte im Kontext des laufenden Bewertungsverfahrens zu berücksichtigen.

Darüber hinaus würden wir gerne die Gelegenheit wahrnehmen, durch eine mündliche Stellungnahme im Rahmen einer Anhörung mit Ihnen direkt in Diskussion zu treten.

Bitte zögern Sie nicht, uns zu kontaktieren, falls sie Fragen haben sollten.

Mit freundlichen Grüßen

ORBUSNEICH

Stefan B. Beerhalter
Geschäftsführer

Anlage: - Quellen



Quellen:

[1] Klomp M, Beijk MA, Verouden NJ, Tijssen JG, de Winter RJ; TRIAS Investigators. Design and rationale of the TRI-stent adjudication study (TRIAS) program. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):527-532.e1.

[2] Beijk MA; Klomp M; van Geloven N; Koch KT; Henriques JP; Baan J; Vis MM; Tijssen JG; Plek JJ; de Winter RJ. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Aug 1;78(2):189-95.



- EINSCHREIBEN -

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des Unterausschuss Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystrasse 8
10623 Berlin

17. März 2014

Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zu ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Stellungnahme des betroffenen Medizinprodukteherstellers OrbusNeich Medical GmbH nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 zu **Position 2**: Beschlussentwurf „Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Restenoserisiko“

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Dr. Deisler,
sehr geehrte Beratungsmitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung,

am 21. März 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss den Einsatz von ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stents) für Patienten mit einem hohen Restenoserisiko, für die der Einsatz eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt, aus der Leistungspflicht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossen. Auch hinsichtlich weiterer Patientengruppen sind die Beratungen zum Einsatz des AK-Stents nun weitestgehend abgeschlossen.

Wir bedanken uns daher für die Übermittlung der beiden Positionen und der entsprechenden Unterlagen zur Wahrnehmung des Stellungnahmerechts gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V zum geplanten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHM-RL) hinsichtlich des Einsatzes des AK-Stents in weiteren Patientengruppen.

Drei Patientengruppen sind Gegenstand des vorliegenden Beschlussentwurfs:

- 1) Niedriges Restenoserisiko (LR) und DES kommt in Betracht (DES)
- 2) Niedriges Restenoserisiko (LR) und DES kommt nicht in Betracht (Non-DES)
- 3) Hohes Restenoserisiko (HR) und DES kommt nicht in Betracht (Non-DES)

OrbusNeich Medical GmbH

Gustav-Stresemann-Platz 1
65199 Wiesbaden
Germany

Tel: +49 611 5057 820
Fax: +49 611 5057 818

kundenservice@OrbusNeich.com
www.OrbusNeich.com

Deutsche Bank AG
BLZ 510 700 24
Konto 022101 00

Geschäftsführer:
Stefan B. Beerheller

Wiesbaden HRB 23465
USt-IdNr. DE258854429



Die vierte Patientengruppe (HR-DES) war Gegenstand einer Beschlussfassung im März 2013 (siehe dazu unter 2).

Gemäß des nun vorliegenden Beschlussentwurfs der **Position 2**, soll der Ausschluss des Einsatzes des AK-Stents aus der GKV-Leistungspflicht auf die Patientengruppe 1 (LR-DES) ausgeweitet werden. Außerdem soll das Bewertungsverfahren für die Patientengruppen 2 (LR-Non-DES) und 3 (HR-Non-DES) bis 30. Juni 2016 ausgesetzt werden.

Zu dem vorliegenden Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 137c SGB V nimmt die OrbusNeich Medical GmbH als Hersteller wie folgt Stellung.

1. VERKENNUNG DER ENGEN GESETZLICHEN VORAUSSETZUNGEN DES § 137c SGB V

Die **Position 2** des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Restenoserisiko ist rechtlich nicht zu halten:

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie der Einsatz von AK-Stents werden – anders als im ambulanten Bereich – im Krankenhaus erstattet, solange sie nicht nach § 137c SGB V ausgeschlossen sind. Es gilt im stationären Bereich der Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Dieser Grundsatz trägt dem besonderen Bedarf der stationär behandelten Patienten nach alternativen Behandlungsmethoden Rechnung. Der Gesetzgeber will mit der Regelung des § 137c SGB V ausdrücklich die Innovation im Krankenhaus fördern. Der medizinische Fortschritt darf nicht behindert werden (BT-Drucks. 14/1245, S. 90). Dies widerspricht auch nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot: Die Krankenhäuser haben – insbesondere wegen der Pauschalvergütung – ein eigenes Interesse daran, nur wirtschaftliche Maßnahmen einzusetzen. Zudem sind die Ärzte selbst berufsrechtlich verpflichtet, zweckmäßig und wirtschaftlich zu behandeln. Der Ausschluss neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus soll folglich zu Recht die Ausnahme sein.

Zum Schutz innovativer Methoden sind die Voraussetzungen für einen Ausschluss daher eng gefasst. Dies ergibt sich auch aus der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c (BT-Drucks. 17/6906, S. 86). Demnach hat *„der Gemeinsame Bundesausschuss in der Vergangenheit nach erfolgter sektorenübergreifender Nutzenbewertung zunehmend gleichgeartete Beschlüsse für den ambulanten und stationären Bereich gefasst. Während negative Entscheidungen wegen des geltenden Verbots mit Erlaubnisvorbehalt in § 135*



SGB V auf den status quo in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung grundsätzlich keine Auswirkungen haben, bedeutet eine entsprechende Ausschlussentscheidung für den stationären Bereich, dass eine Methode, die zuvor wegen der nach § 137c SGB V geltenden Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im Krankenhaus zur Verfügung gestanden hat, nun grundsätzlich nicht mehr allgemein zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, die zutreffend eine sektorenübergreifende Nutzenbewertung als Ausgangspunkt haben, berücksichtigen auf Grundlage des geltenden Rechts nicht hinreichend den besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten.“

Die Gesetzesbegründung macht noch einmal den Unterschied zwischen einer Bewertung nach § 135 SGB V (ambulanter Bereich) und nach § 137c SGB V (stationärer Bereich) klar: Im Rahmen des § 137c SGB V muss der Gemeinsame Bundesausschuss die engen Voraussetzungen des § 137c SGB V für einen Ausschluss beachten, um dem oben genannten Bedarf der Patienten gerecht zu werden und ihnen nicht ohne Notwendigkeit die Behandlung mit innovativen bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten Methoden im Krankenhaus zu versagen.

Die konkreten Voraussetzungen ergeben sich aus § 137c SGB V:

“Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e.“

Diese engen Voraussetzungen verkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner **Position 2**:

1.1 Beleg unzureichenden Nutzens

Der Gemeinsame Bundesausschuss darf eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode nur ausschließen, wenn der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist und sie kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das bedeutet, der Gemeinsame Bundesausschuss muss zunächst darlegen, dass der Nutzen



der Methode nicht hinreichend belegt ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet die Methode im Versorgungskontext in Hinblick auf etablierte therapeutische Alternativen. Er prüft den Nutzen einer Methode nach den Maßstäben und Kriterien evidenz-basierter Medizin. Dies bedeutet jedoch nicht, dass er sich auf Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten beschränken darf. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der GBA-VerfO eine Nutzen-Schaden-Abwägung aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen vorzunehmen.

Position 2 plant, den Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen eine Anwendung von DES grundsätzlich in Betracht kommt, auszuschließen, ohne dass klar wäre, dass diese Methode tatsächlich nicht zweckmäßig, nicht notwendig oder nicht wirtschaftlich ist und ihr folglich ein Nutzen fehlt.

Bisher gibt es zum Einsatz von AK-Stents in dieser Patientengruppe 1 (LR-DES) keinen Beleg in positiver oder negativer Hinsicht. Ein Nutzen oder gegebenenfalls mangelnder Nutzen kann aber durch die Ergebnisse der noch laufenden TRIAS-LR Studie belegt werden. Dies verkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner **Position 2**:

Er spricht dem Einsatz eines BMS, eine durchaus etablierte Behandlungsalternative im Krankenhaus und in dieser Patientengruppe (siehe hierzu unter 1.3), pauschal jegliche Eignung als Vergleichstherapie ab. Seine Auffassung begründet er auf Aussagen von Sachverständigen und der Interpretation von Leitlinien.

Nationale und internationale Leitlinien bieten behandelnden Ärzten stets einen Leitfaden, belassen ihnen jedoch einen Spielraum für die letztliche Therapieentscheidung. Diese Entscheidung hängt von den individuellen Gegebenheiten des Patienten ab. Das Prinzip, eine Therapieentscheidung den klinischen Experten vor Ort zu überlassen, die den individuellen Patienten sehen und einschätzen können, sollte nicht aufgeweicht oder gar ganz außer Kraft gesetzt werden. Letztendlich ist die Behandlungsentscheidung in Abstimmung mit dem Patienten und nach Abwägung aller in den Leitlinien genannten Kriterien, teils auch interdisziplinär (Heart Team) notwendig. Jegliche Einschränkungen der Leistungspflicht der GKV werden zu einer weiteren Einschränkung des Grundsatzes der Therapiefreiheit des Arztes führen.

Die Fokussierung auf einzelne Leitlinienempfehlungen und Expertenmeinungen unter Ausblendung aller weiteren Aspekte ist daher nicht sachgerecht. Insbesondere dann nicht, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss – wie im vorliegenden Fall – durchaus weiß, dass die Leitlinien auch anders gelesen werden können: **Position 1** des Gemeinsamen Bundesausschusses erkennt schließlich an, dass selbst in den Leitlinien nicht in allen Fällen und für alle Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht kontraindiziert ist, der Einsatz von DES tatsächlich empfohlen wird. Dies ist eine medizinische Tatsache und muss auch der Gemeinsame Bundesausschuss auch in **Position 2** beachten: Nach § 7 Abs. 2 und § 9 Abs. 1 des 2. Kapitels der GBA-VerfO muss der Gemeinsame Bundesausschuss eine umfassende Bewertung in Bezug auf den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit vornehmen. Sämtliche Aspekte müssen



In die Abwägung einbezogen und richtig gewichtet werden. Unterschiedliche Aspekte müssen sachgerecht ins Verhältnis gesetzt werden. Eine pauschale Ablehnung der Anerkennung einer Vergleichsmethode darf der Gemeinsame Bundesausschuss daher nicht vornehmen.

Zudem erkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in **Position 2** weder vorhandene (Ergebnisse der Proof-of-Concept-Studien und Registerstudien) noch zukünftigen Studiendaten (der TRIAS-LR Studie) zu AK-Stents an – mit Ausnahme der Daten bezüglich Patienten mit hohem Restenoserisiko, die ein früheres Verfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss betreffen (siehe dazu unter 2). Für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, läuft jedoch derzeit noch die TRIAS-LR-Studie [1]. Dies zeigt Folgendes:

- Aus Sicht der Patienten und Ärzte – die TRIAS-LR-Studie ist eine von Ärzten initiierte Studie (ein sogenannter "Investigator Initiated Trial") – ist der DES-Einsatz bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko allein keine ausreichende therapeutische Alternative. Eine (weitere) Behandlungsalternative ist erforderlich; ansonsten hätten die Ärzte ein anderes Studiendesign gewählt oder einfach DES eingesetzt.
- Die TRIAS-LR Studie generiert noch medizinisch aussagekräftige Daten für Patienten mit geringem Restenoserisiko, für die der Einsatz von DES in Betracht kommt. Mit diesen Daten kann der Nutzen oder der mangelnde Nutzen des Einsatzes eines AK-Stents belegt werden.

Dies berücksichtigend kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung bezüglich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, daher – anders als in **Position 2** beabsichtigt – noch gar nicht abschließen; nach neusten Informationen wurde die Rekrutierung der TRIAS-LR Studie Ende Februar mit der zu dem Zeitpunkt vorhandenen Patientenzahl abgeschlossen; weitere Patienten werden nicht mehr rekrutiert. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse früher vorliegen werden, als ursprünglich gedacht: Der primäre Endpunkt ist nach 12 Monaten erreicht. Es ist folglich zu erwarten, dass die TRIAS-LR Studie in naher Zukunft bereits erste Ergebnisse liefert, mit denen der Nutzen hinreichend belegt werden kann.

1.2 Aussetzung nach § 14 Abs. 1, 2. Spiegelstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO

In einem solchen Fall, dass *"der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können"*, sieht § 14 Abs. 1, 2. Spiegelstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO ausdrücklich vor, dass das Beschlussverfahren ausgesetzt werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat diesbezüglich zwar ein Ermessen, dieses muss er aber fehlerfrei ausüben. Das dem Gemeinsamen Bundesausschuss insoweit zugewiesene Ermessen ist tendenziös in die Richtung einer Aussetzung auszuüben.



Eine Aussetzung sollte entsprechend § 14 Abs. 1, 2. Spiegelstrich des 2. Kapitels der GBA-VerfO für den Zeitraum erfolgen, in dem *"der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann."*

Die Rekrutierung in der TRIAS-LR Studie wurde nach neusten Informationen Ende Februar eingestellt. Die Nachbeobachtung und Auswertung der Studie wird mit den bereits eingeschlossenen über 850 Patienten durchgeführt. Die ersten Daten zum primären (12-Monats-) Endpunkt dürften daher – deutlich früher als ursprünglich angenommen – bereits Ende März 2015, und damit *"in naher Zukunft"*, vorliegen. Diese Ergebnisse sollten in jedem Fall noch abgewartet werden, bevor eine abschließende Entscheidung zum Einsatz von AK-Stents gefällt wird.

Die gesamte Nachbeobachtung der TRIAS-LR-Studie ist allerdings auf fünf Jahre angesetzt. Auch die daraus gewonnenen langfristigen Ergebnisse sind für eine abschließende Beurteilung durchaus relevant: Bereits die Zwei-Jahres-Ergebnisse der TRIAS-HR-Pilotstudie zeigten, dass sich in der langen und sehr langen Frist die Unterschiede im primären Endpunkt zwischen den beiden Gruppen (dort: AK-Stent vs. DES) verringerten [2].

Eine Aussetzung des Verfahrens bis zum 1. Januar 2020 – wie in **Position 1** vorgeschlagen – ist daher prinzipiell sachgerecht und geboten. In jedem Fall sollte aber der Teil-Erkenntnisgewinn, der sich aus den Ergebnisse der 12-Monats-Endpunkte ergeben wird, noch abgewartet werden, bevor das Bewertungsverfahren zum Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, endgültig abgeschlossen wird.

Dies gilt für das Bewertungsverfahren zum Einsatz von AK-Stents bei Patienten, für die die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt (Patientengruppen 2 und 3), freilich mindestens ebenso.

1.3 Verneinung des Potentials einer Behandlungsalternative

Sollte der Gemeinsame Bundesausschuss das Verfahren – wie an sich gesetzlich geboten – tatsächlich (wie in **Position 2** angekündigt) nicht aussetzen und zudem meinen, dass trotz mangels an Belegen oder Hinweisen die Methode für die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen eine DES-Implantation in Betracht kommt, keinen hinreichenden Nutzen hat, so darf er die Methode dennoch nicht per se von der Erstattung in der GKV ausschließen: Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zunächst zu bewerten, ob die Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Dies ist gesetzlich ausdrücklich in § 137c SGB V geregelt:

"Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e."

Wie bereits oben erwähnt (Zitat der GKV-VStG-Gesetzesbegründung zu § 137c SGB V, BT-Drucks. 17/6906, S. 86) wurde diese relativ junge Regelung in das SGB V eingebracht, weil der Gemeinsame Bundesausschuss zuvor die Unterschiede zwischen



den Regelungen für die ambulanten und die stationären Behandlung nicht ausreichend berücksichtigt hatte. Dies gilt insbesondere für *"den besonderen Bedarf nach – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen in der Versorgung von stationär behandlungsbedürftigen und daher typischerweise schwerer erkrankten Versicherten"*.

Nur wenn der Gemeinsame Bundesausschuss ausschließen kann, dass die Methode Potential bietet, darf er sie aus der Krankenhausversorgung ausschließen (vgl. BT-Drucks. 456/11, S. 130, BT-Drucks. 17/6906, S. 86 f.). Andernfalls ist – soweit nicht per Aussetzung auf zu erwartende Daten gewartet wird, weil Studien bereits laufen – eine Erprobung durchzuführen.

Das Gesetz selbst legt – mit der Intention, einen unmittelbaren Ausschluss einer Methode im Krankenhaus weitestgehend zu beschränken – den Maßstab für den Ausschluss eines Potentials hoch an: Eine Methode bietet dann kein Potential, wenn sie „schädlich“ oder „unwirksam“ ist. Dies ist bei dem Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, jedoch nicht der Fall. Das behauptet auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner **Position 2** nicht.

Freilich kann das Potential auch aus anderen Gründen ausgeschlossen werden. Weitere Ausschlussgründe müssen aber von vergleichbarem Gewicht sein wie die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit. Nach der Gesetzesbegründung kann sich ein Potenzial auch daraus ergeben, *„dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann“* (vgl. BT-Drucks 17/6906 S. 87; 2. Kap § 14 Abs.3 GBA-VerfO).

Dies bedeutet, dass der Gemeinsame Bundesausschuss den Einsatz von AK-Stents bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, unabhängig vom Restenoserisiko nicht ausschließen darf, wenn erwartet werden kann, dass (alternativ)

- andere aufwändigere Methoden ersetzt werden können, oder
- andere für den Patienten invasivere Methoden ersetzt werden können, oder
- andere bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können; oder
- die Methode (Einsatz von AK-Stents) weniger Nebenwirkungen hat, oder
- sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet, oder
- die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Wenn die Erwartung nur hinsichtlich eines der oben genannten Punkte besteht und die wissenschaftlichen Unterlagen zu der gegenständlichen Methode so aussagefähig sind,



dass auf Ihrer Grundlage eine Studie geplant werden kann, die zur abschließenden Bewertung der Methode geeignet ist (vgl. Roters, MDR 2013, 37 (40)), darf die Methode nicht von der Erstattung ausgeschlossen werden; denn dann bietet die Methode Potential und der Gemeinsame Bundesausschuss muss eine Erprobung beschließen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zwar in **Position 2** die Frage des Potentials grundsätzlich angesprochen. Er hat dieses jedoch relativ pauschal und unzutreffend verneint. Wie gesagt soll ein unmittelbarer Ausschluss einer Methode tatsächlich aber nur dann erfolgen, wenn ihr jegliches Potential einer alternativen Behandlungsmethode fehlt. Es besteht jedoch bereits die Erwartung, dass der Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, für die die Anwendung von DES in Betracht käme, eine möglicherweise weniger erfolgreichen Methode – nämlich den Einsatz von BMS – ersetzen kann.

Gemäß der neuesten „Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik“ fand 2012 in Deutschland in 192.832 stationären Fällen ein DES (inklusive Bifurkationsstents) Anwendung in Koronargefäßen (OPS 2012: 8-837.m0 – 8-837.mx, 8-837.v) [2]. BMS (inklusive Bifurkationsstents und Stent-Grafts) wurden in 2012 in 83.796 Fällen in Koronargefäßen angewandt (OPS 2012: 8-837.k0 – 8-837.kx, 8-837.p, 8-837.u). Der AK-Stent, wurde in 2012 in 1.035 stationären Krankenhausfällen eingesetzt (OPS 2012: 8-83b.e0). Die stationären BMS- und DES-Fallzahlen addieren sich somit zu 276.628 Fällen auf, unter Berücksichtigung des AK-Stents sind es 277.663 stationäre Fällen in 2012.

Träfe die Annahme des Gemeinsamen Bundesausschusses zu, dass BMS in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung für eine DES-Implantation nicht mehr eingesetzt werden, verteilen sich die ca. 84.000 stationären BMS-Behandlungsfälle in 2012 auf die Gruppe der Patienten mit (relativen) DES-Kontraindikationen. Dies entspräche einem Anteil von ca. 30% aller Patienten mit Indikation zur koronaren Stentimplantation.

Die prospektive Analyse einer Studie, die 2008 auf der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt wurde, untersuchte, bei wie vielen nacheinander behandelten Patienten einer Alltagspopulation („in everyday practice“) ein DES indiziert, bzw. kontraindiziert war. Aus einer Population von 540 Patienten hatten 70, also nur 13%, eine klare DES-Kontraindikation (geplante Operation innerhalb eines Jahres, erhöhtes Blutungsrisiko, keine Compliance) und erhielten keinen DES [4]. Bei 317 Patienten (59%) war das langfristige Nutzen-Risiko-Verhältnis eines DES unklar. Diese Patienten waren Teil der sogenannten BASKET-PROVE-Studie, deren Ergebnisse 2010 veröffentlicht wurden [5]. Diese randomisierte, dreiarmlige Studie verglich zwei DES der ersten Generation (Sirolimus-, Everolimus-freisetzend) mit BMS hinsichtlich des primären Endpunkts (einem Komposit aus kardialen Tod oder nichttödlichem Myokardinfarkt) nach zwei Jahren in Patienten mit einem Zielgefäßdurchmesser von ≥ 3.0 mm. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt zeigten statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den drei Stenttypen.



Vor dem Hintergrund des eben zitierten, empirisch erfassten Anteils einer Alltagspopulation von 13% mit klaren DES-Kontraindikationen, erscheint es äußerst unwahrscheinlich, dass die in 2012 in Deutschland verzeichneten ca. 84.000 BMS-Fälle (30% aller stationären Fälle mit Koronarstentimplantation) ausschließlich mit DES-Kontraindikationen assoziiert waren. Da bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und Eignung für eine DES-Implantation keine BMS eingesetzt werden, kann davon ausgegangen werden, dass der BMS nach wie vor eine reale Behandlungsalternative bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung zur DES-Implantation ist. Die Ergebnisse der BASKET-PROVE-Studie legen in diesem Zusammenhang nahe, dass der BMS angesichts der nicht signifikanten Unterschiede zu DES der ersten Generation hinsichtlich des Endpunkts „kardialer Tod oder nichttödlicher Myokardinfarkt“ für behandelnde Ärzte nach wie vor eine als sicher einzustufende Behandlungsalternative darstellt.

Das Wirkprinzip des AK-Stents, mit seinem auf Antikörpern basierendem „Pro-Healing“-Konzept zur Bindung endothelialer Vorläuferzellen (EPCs), ist in Proof-of-Concept-Studien, u.a. mit vergleichenden humanen und ahumanen ex vivo Modellen nachgewiesen worden. Der AK-Stent ist im Vergleich zu BMS in der Lage mehr endotheliale Vorläuferzellen zu binden und weniger thrombogenes Material anzuziehen [6]. Darüber hinaus ist der Stent in klinischen Studien mit insgesamt über 8.000 Patienten und geringer Komplikationsrate zum Einsatz gekommen. Speziell die fast 5.000 Patienten einschließende e-HEALING Registerstudie zeigt einerseits die sichere Einsetzbarkeit des Stents in einer „Real-Life“-Patientenpopulation. Außerdem zeigt sie eine klinisch indizierte Zielläsionsrevaskularisationsrate von weniger als 6% [7]. Für den BMS hingegen sind (deutlich) höhere Revaskularisations- und sehr hohe Restenoseraten bekannt [8].

Die gesamte klinische Datenlage wurde im April 2012 auf Basis einer systematischen, sorgfältig dokumentierten und transparent ausgewerteten Literaturrecherche von OrbusNeich zusammengestellt und dem Gemeinsamen Bundesausschuss in einem 150-seitigen Fragen-Antworten-Katalog als Stellungnahme übermittelt, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

Zwischenzeitlich wurden in 2013 mit der JACK-EPC-Studie neue, randomisierte, klinische Daten zum Vergleich des AK-Stent mit BMS veröffentlicht [9]. Die Studie schloss Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Nicht-ST-Hebungsinfarkten (NSTEMI)) ein und zeigte für den AK-Stent im Vergleich zu BMS eine signifikant geringere, binäre Restenoserate und eine geringere Rate schwerer, akuter, koronarer Ereignisse (MACE). Diese Ergebnisse sind hinsichtlich eines direkten Vergleichs des AK-Stents mit BMS von Bedeutung, auch wenn die Patientengruppe andere Charakteristika aufweist, als die hier fokussierte Patientenpopulation.

Es bleibt somit festzuhalten: Die Anwendung eines BMS ist eine reale Behandlungsalternative für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung zur DES-Implantation. Zudem geben die bisherigen Erkenntnisse deutliche Hinweise auf die Überlegenheit des AK-Stent gegenüber BMS, denn



- das Wirkprinzip des AK-Stents wurde in Proof-of-Concept-Studien nachgewiesen;
- die e-HEALING Registerstudie zeigt die Sicherheit und Wirksamkeit des AK-Stents in einer Alltags-Patientenpopulation
- die in Studien gezeigten Revaskularisations- und Restenoseraten des AK-Stents sind (deutlich) geringer als die entsprechenden Raten für BMS.

Der AK-Stent besitzt in dieser Patientengruppe daher das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Dennoch spricht der Gemeinsame Bundesausschuss in **Position 2** dem AK-Stent das Potential einer solchen Behandlungsalternative ab. Dies und damit auch den Ausschluss der gesamten Methode in der betroffenen Patientenpopulation kann er jedoch nicht ausreichend begründen. Wie oben dargestellt besteht bisher kein Anhaltspunkt dafür, dass der Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko dem BMS unterlegen ist. Auch wäre die Durchführung einer Vergleichsstudie mit DES nicht vollkommen sinnlos. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss hier zu bewertende Situation ist insbesondere nicht vergleichbar mit der Situation, dass eine Methode schädlich oder unwirksam ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss verkennt damit in seiner **Position 2** die rechtliche Intention seines Bewertungsauftrages, indem er trotzdem den Einsatz von AK-Stents bei Patienten, bei denen die Anwendung von DES in Betracht kommt, ausschließen will.

Ein Ausschluss ist für den Hersteller eines Medizinproduktes, auf dessen Einsatz die Anwendung einer Methode maßgeblich beruht, eine belastende Maßnahme und beschränkt ihn in seiner Berufsfreiheit nach Art. 12 GG. Eine solche Maßnahme kann daher nicht vorgenommen werden, wenn die rechtlichen und medizinischen Voraussetzungen dafür nicht vorliegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann also derzeit das Verfahren entweder aussetzen und auf die Daten der TRIAS-LR Studie warten oder – da das Potential der Methode besteht – eine Erprobung beschließen; von der Versorgung im Krankenhaus ausschließen kann er den Einsatz von AK-Stents nicht.

2. UNZULÄSSIGE BEWERTUNG BEREITS ZUM EINSATZ VON AK-STENTS BEI PATIENTEN MIT HOHEM RESTENOSERISIKO

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bereits in einem früheren Verfahren zum Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen ein DES in Betracht kommt (Beschluss vom 21. März 2013) die Fakten nicht korrekt wiedergegeben und auch eine falsche Bewertung vorgenommen. Im Rahmen der von Ärzten initiierten TRIAS-HR-Studie war der AK-Stent in einem experimentellen Setting mit einem DES verglichen worden und konnte konzeptbedingt nicht die gleiche Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen entfalten. Die Studie wurde beendet als klar wurde, dass eine Gleichwertigkeit statistisch nicht mehr erreicht werden kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss zog daraus fälschlicherweise den Schluss, dass der AK-Stent außerhalb klinischer Studien in derselben Patientenpopulation eingesetzt wird und ein Schadenspotenzial aufweist, das mit der Antikörperbeschichtung des Stents in Zusammenhang steht.



Dieses frühere Verfahren, gegen das OrbusNeich Medical GmbH sich ausdrücklich vorbehält, rechtliche Schritte zu ergreifen, scheint nun für den Gemeinsamen Bundesausschuss Referenzwirkung zu entfalten. Der Gemeinsame Bundesausschuss verweist in **Position 2** ausdrücklich hierauf: Aus dem falschen Schluss, der AK-Stent weise bei Patienten mit hohem Restenoserisiko gegenüber DES ein Schadenspotential auf, wird nun auch noch fälschlich auf die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko geschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss bezweifelt, dass der Einsatz von AK-Stents im Vergleich gegenüber dem Einsatz von DES bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gleichwertig oder gar überlegen sein kann; für diesen Schluss von den Patienten mit hohem Restenoserisiko auf die Patienten mit niedrigem Restenoserisiko gibt es keine Grundlage, zumal die benötigte Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenosen in diesen Patientengruppen verschieden ist. Darüber hinaus ist der Einsatz von BMS in dieser Patientengruppe (Patienten mit niedrigem Restenoserisiko) immer noch eine reale Behandlungsalternative (siehe unter 1.3), was den Bedarf anderer Stenttechnologien in dieser Population offenkundig macht. Der Gemeinsame Bundesausschuss bezweifelt gleichfalls ohne Grund sogar, dass eine entsprechende DES und AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko vergleichende Studie durchgeführt werden kann.

Es macht folglich den Anschein, als würde sich der Fehler im ersten Verfahren auch auf dieses Verfahren unmittelbar auswirken. Dies ist schon deswegen unzulässig, weil es im früheren Verfahren um einen anderen Vergleich und andere Patienten ging. Die Bewertung im früheren Verfahren lässt daher keinen Schluss auf die Bewertung im jetzigen Verfahren zu. Zudem war die damalige Bewertung falsch. Die Entscheidung des G-BA basierte allein auf dem Ergebnis einer unüblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus zum Unterschied der TRIAS-HR-Studienarme hinsichtlich des Risikos eines Myokardinfarkts. Darüber hinaus wurden weitere Aspekte, wie das zeitliche Auftreten der Myokardinfarkte und mittlerweile geänderte, internationale Definitionen eines Myokardinfarkts nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang teilt OrbusNeich Medical GmbH die Auffassung der TRIAS-Studienleitung, die sich in folgende Kernaussagen zusammenfassen lässt:

- Die Analyse des Auftretens der Myokardinfarkte (MIs) im AK-Stent-Studienarm zeigte vier Ereignisse, die periprozedural auftraten. Die MIs definierten sich alleinig durch leichte Enzymanstiege (Troponin), nicht jedoch durch Patientenbeschwerden. Die Ereignisse waren nicht schwerwiegend – es kam zu keinen lebensbedrohlichen Situationen.
- Vier weitere, spontan auftretende MIs mit zeitlichem Abstand zur Stentimplantation definierten sich ebenso alleinig durch einen Enzymanstieg (Troponin). Auch bei diesen Ereignissen handelte es sich nicht um schwerwiegende Infarkte.
- Die Ereignisse konnten festgestellt werden, weil das Studienprotokoll eine sorgfältige Untersuchung der Enzymwerte vorsah und weil bereits kleine Anstiege der Troponinwerte als MIs gewertet wurden.



- Mittlerweile wurden die international gültigen Definitionen von MIs geändert und liegen seit 2012 in einer dritten Fassung vor. Entsprechend den neuen Definitionen ist der alleinige Enzymanstieg kein ausreichendes Kriterium mehr, einen MI festzustellen. Vor diesem Hintergrund würden einige in der TRIAS-HR-Studie festgestellten MIs heute nicht mehr als solche gezählt werden.
- Aufgrund der fehlenden Studienpower, lassen sich keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf den Vergleich AK-Stent vs. DES hinsichtlich des Auftretens von MIs in der untersuchten Studienpopulation ziehen. Der Unterschied der MI-Raten in den beiden Studienarmen der TRIAS-HR-Studie war ohnehin in statistischer Hinsicht nicht signifikant und wird angesichts der neuen Definition von MIs noch kleiner.

Der Grund für die Beendigung der Studie wurde dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von der TRIAS-Studienleitung in einem Schreiben im Frühjahr 2013 mitgeteilt (Zitat und Übersetzung aus dem Englischen):

„Abschließend möchten wir klarstellen, weshalb die TRIAS HR Studie vorzeitig beendet wurde. Für den Genous Stent lag im Vergleich zum DES eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen vor, jedoch gab es keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Implantats. Der im Manuskript erwähnte „Safety Issue“ bezieht sich auf die Auffassung des Data and Safety Monitoring Boards, wonach keine weiteren Patienten einer Studie ausgesetzt werden sollten, wenn die Bemühungen [der Studiendurchführung, Anm. des Übersetzers] vergeblich geworden sind.“

Es kann daher nicht davon gesprochen werden, dass die Studie wegen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Behandlungsmethode, bzw. des AK-Stents beendet wurde. Vielmehr wurde die Studie beendet, weil das Data and Safety Monitoring Board feststellte, dass die Studienhypothese statistisch nicht mehr belegt werden konnte und es somit nutzlos sei weitere Patienten einer klinischen, experimentellen Situation auszusetzen. Der AK-Stent wurde **niemals** als Behandlung mit Schadenspotenzial eingestuft.

3. UNGLEICHBEHANDLUNG IM VERGLEICH ZU ANDEREN METHODEN

Die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses in seiner **Position 2** insbesondere hinsichtlich des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei der die Anwendung von DES in Betracht kommt, ist auch nicht im Einklang mit seinen früheren Bewertungen anderer Methoden.

- Die Tatsache, dass keine Studie zum Einsatz der neuen Methode im Vergleich zu einer (bestimmten) Standardtherapie (im vorliegenden Fall Studie zum Einsatz von AK-Stents mit dem Vergleichsarm "Einsatz eines DES") vorliegt, hat den Gemeinsamen Bundesausschuss bei der Protonentherapie bei NSCLC (dort noch keine Vergleichsstudie Photonen - Protonen) nicht an einer Aussetzung des Verfahrens gehindert.
- Ebenso wenig gab es bei der Enukleation der Prostata mittels Thulium-Laser zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms eine Vergleichsstudie zur Standardtherapie. In diesem Fall hatte der Gemeinsame Bundesausschuss



zutreffend auch das junge Alter der Methode berücksichtigt und das Verfahren ausgesetzt.

- Für die Protonentherapie beim inoperablen hepatozellulären Karzinom reichte eine prinzipielle Wirksamkeit der Protonentherapie aus. Auch aufgrund noch offener Fragen zur Dosisfindung war eine abschließende Bewertung zum Nutzen und zur Notwendigkeit nicht möglich. Dass es zukünftig eine Studie dazu geben sollte, hat der Gemeinsame Bundesausschuss insoweit ausreichen lassen, um das Verfahren auszusetzen.
- Bei der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, deren Nutzen nicht belegt werden konnte und bezüglich derer sogar Hinweise auf nachteilige Nebenwirkungen vorlagen, die möglichen Vorteilen entgegenstehen könnten, reichte es dem Gemeinsamen Bundesausschuss ebenfalls aus, dass ein Studienkonzept vorgelegt wurde. Erst auf der Grundlage der im Rahmen der PREFERE-Studie zu generierenden Daten sah sich der Gemeinsame Bundesausschuss laut eigenen Aussagen zu einer Richtlinienentscheidung befähigt. Deswegen setzte er das Verfahren zunächst für 17 Jahre aus. Eine solch lange Aussetzung fordert OrbusNeich Medical GmbH freilich nicht.

Die vergangenen Bewertungen sowie das Regel-Ausnahmeverhältnis des § 137c SGB V und die Erprobungsregelung berücksichtigend, muss der Gemeinsame Bundesausschuss daher entweder das Verfahren aussetzen, bis mehr Daten zum Einsatz ausschließlich antikörperbeschichteter Stents vorliegen, oder er muss eine Erprobung beschließen. Ein Ausschluss kann zum jetzigen Zeitpunkt folglich noch nicht erfolgen. Die Aufnahme der Erprobungsregelung in das Gesetz, bei deren Anwendung dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des § 137c SGB V kein Ermessen zukommt, macht deutlich, dass eine Methode nur ausgeschlossen werden soll, wenn - aufgrund ausreichender Prüfung und Daten - ein Nutzen tatsächlich nicht belegt werden kann und die Methode tatsächlich kein Potential hat. Gegebenenfalls sind also die erforderlichen Daten erst abzuwarten (Aussetzung) oder zu generieren (Erprobung).

4. HINWEIS ZUM RICHTLINIENTEXT

Letztlich möchte OrbusNeich Medical GmbH noch darauf hinweisen, dass der Text der Richtlinie - entsprechend auch der Richtlinie der **Position 1** - den "Einsatz von "ausschließlich antikörperbeschichteten Stents" betreffen muss.

Wir bitten hiermit den Gemeinsamen Bundesausschuss, alle in dieser Stellungnahme vorgebrachten Aspekte im Kontext des laufenden Bewertungsverfahrens zu berücksichtigen.

Darüber hinaus würden wir gerne die Gelegenheit wahrnehmen, durch eine mündliche Stellungnahme im Rahmen einer Anhörung mit Ihnen direkt in Diskussion zu treten.

Bitte zögern Sie nicht, uns zu kontaktieren, falls sie Fragen haben sollten.



Mit freundlichen Grüßen

ORBUSNEICH

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'SB', written in a cursive, stylized manner.

Stefan B. Beerhalter
Geschäftsführer

Anlage: - Quellen



Quellen:

- [1] Klomp M, Beijk MA, Verouden NJ, Tijssen JG, de Winter RJ; TRIAS Investigators. Design and rationale of the TRI-stent adjudication study (TRIAS) program. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):527-532.e1.
- [2] Beijk MA; Klomp M; van Geloven N; Koch KT; Henriques JP; Baan J; Vis MM; Tijssen JG; Piek JJ; de Winter RJ. Two-year follow-up of the Genous endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: a randomized, single-center, pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Aug 1;78(2):189-95.
- [3] Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2012. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt. Statistisches Bundesamt 2013
- [4] Nietlisbach F, Kaiser C, Leibundgut G, Pedersen H, Handke M, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M. How many patients really qualify for DES in an everyday stenting practice? Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie, 2008, Bern. Abstract online verfügbar unter http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=68948&XNSPRACHE_ID=1&XNKONGRESS_ID=66&XNMASKEN_ID=900 [Zugang:05.03.2014]
- [5] Kaiser C, Galati S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M; BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2310-9.
- [6] Larsen K, Cheng C, Tempel D, Parker S, Yazdani S, den Dekker W, Houtgraaf J, de Jong R, Swager-ten Hoor S, Ligtenberg E, Hanson S, Rowland S, Kolodgie F, Serruys P, Virmani R, Duckers H. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. *European Heart Journal*, 33 (S120-128), 2012
- [7] Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wójcik J, Hian Sim K, Tijssen JG, de Winter RJ. Clinical results after coronary stenting with the Genous™ Bio-engineered R stent™: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. *EuroIntervention*. 2011 Feb;6(7):819-25.
- [8] Fischman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):496-501.
- [9] Wojakowski W, Pyrlík A, Król M, Buszman P, Ochała A, Milewski K, Smolka G, Kaweckí D, Rudnik A, Pawłowski T, Jadczyk T, Wyderka R, Cybulski W, Dworowy S, Tendera M. Circulating endothelial progenitor cells are inversely correlated with in-stent restenosis in

15

patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with EPC-capture stents (JACK-EPC trial). *Minerva Cardioangiol*. 2013 Jun;61(3):301-11.

B-4.4 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Einsatz von
antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Mai 2014
von 11.03 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **OrbusNeich Medical GmbH:**

Herr Beerhalter
Herr Dr. Ligtenberg

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof. Dr. Hambrecht

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
(DGTHG):**

Herr Prof. Dr. Welz

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Meine Herren! Herzlich willkommen beim Unterausschuss Methodenbewertung. Wir führen heute bekannterweise die Anhörung zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ durch. Ich bedanke mich ausdrücklich dafür, dass Sie den Weg hierher gefunden haben und mit Ihrer Expertise unsere Entscheidungsfindung befruchten werden; ob Sie sie leichter machen werden, weiß ich nicht.

Ich darf mit der Namensnennung der Vertreter der eingeladenen Stellungnahmeberechtigten anfangen und bitte Sie, sich kurz zu melden, damit ich auch visuell weiß, wer wer ist. Wir haben für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Herrn Professor Hambrecht.

(Herr Prof. Dr. Hambrecht (DGK): Guten Morgen!)

Ich bitte um Entschuldigung dafür, dass wir Sie aus einer Organisation, die in Düsseldorf domiziliert, hierher bitten; denn Düsseldorf ist ja heute – in Anführungsstrichen – die Hauptstadt ärztlichen Wirkens. Insoweit doppelt herzlichen Dank, dass Sie hierher gekommen sind. Als Nächsten haben wir Herrn Professor Welz von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Auch Ihnen ein herzliches Willkommen. Dann haben wir von OrbusNeich Medical GmbH Herrn Beerhalter, den wir ja schon von der schriftlichen Stellungnahme her kennen, und Herrn Dr. Ligtenberg. Herzlich willkommen!

Wir als Unterausschuss haben uns angewöhnt, die Damen und Herren fürderhin ohne Titel anzureden. Ich hoffe, damit finde ich insgesamt Ihr Einverständnis.

Gleichzeitig darf ich darauf hinweisen, dass wir ein Wortprotokoll führen. Eine Stenografin hält alles ganz genau fest, nicht nur das, was Sie sagen, sondern auch das, was ich sage und was die Fragesteller sagen. Dieses sage ich Ihnen nur, damit Sie wissen, dass dies auch veröffentlicht wird und die geneigte Öffentlichkeit nachlesen kann, was denn so insgesamt Ihre Wortmeldungen sind. Damit die Stenografin Ihre Wortmeldungen auch ordnungsgemäß mitzuschreiben kann, bitte ich Sie höflich, die Mikrofone zu benutzen und zuerst Ihren Namen zu nennen.

Ich gebe noch den ständigen Hinweis, dass wir uns darauf geeinigt haben, was die Bänke und die Patientenvertretung angeht, von einer Namensnennung abzusehen und nur die Organisation zu benennen. Insoweit werde ich bei einer Meldung nur DKG, KBV, Patientenvertretung oder GKV-Spitzenverband sagen. Das wird Ihnen allgemein bekannt sein; das ist ja nicht die erste Anhörung, die wir durchführen. Aber ich sehe auf der Patientenvertretungsseite zumindest das eine oder andere Gesicht, das mir noch nicht so ganz eingängig ist.

Es gibt Vorgaben zur Durchführung der Anhörung. Sie wissen, dass wir eine Verfahrensordnung haben. Das ist quasi unsere Bibel, an der wir uns ausrichten. Ich darf Ihnen diese zumindest zur Orientierung noch einmal ins Gedächtnis rufen, wenn Sie sie nicht schon verinnerlicht haben. Laut 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 5 Verfahrensordnung – insoweit fängt das schon wunderbar juristisch an – dient die mündliche Stellungnahme

in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären

– das werden hier die Damen und Herren jenseits von Ihnen machen –

und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Ich habe die Verfahrensordnung damit ordnungsgemäß vorgelesen. Ich weiß von anderen Anhörungen, dass es die Damen und Herren naturgemäß drängt, ihre Stellungnahmen, die sie schriftlich abgegeben haben, noch einmal zu erläutern. Ich werde also die Verfahrensordnung, die ich Ihnen jetzt vorgelesen habe, insgesamt nicht allzu streng umsetzen.

Wir haben für diese Anhörung insgesamt 30 Minuten vorgesehen. Das ist eine Richtschnur, die unterschritten, aber auch überschritten werden kann.

Nachdem ich Sie alle um Ihre Wortmeldung gebeten habe – bei einer Anhörung gehe ich davon aus, dass Sie sich auch zu Wort melden wollen; ansonsten wären Sie nicht da –, werde ich den Bänken dann Gelegenheit geben, Fragen an Sie zu stellen. Da ich persönlich keine Reihenfolge habe und auch nicht festsetzen will, wer sich als erster zu Wort meldet, bitte ich Sie einfach, sich zu melden. Ich nehme ganz einfach den ersten, der sich jetzt meldet. – Herr Beerhalter von OrbusNeich als Erster. Bitte.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Vielen Dank, Herr Dr. Deisler. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich bedanken, dass wir eingeladen wurden und die Möglichkeit haben, hier mündlich Stellung zu nehmen. Ich habe Ihre Einführung sehr wohl wahrgenommen und ihr entnommen, dass es hauptsächlich darum geht, neue Erkenntnisse vorzutragen und schlussendlich Fragen zu beantworten. Trotzdem ist es mir wichtig, den einen oder anderen Punkt hier noch einmal anzuführen.

Bevor ich allerdings anfangen möchte, möchte ich mich kurz vorstellen. Mein Name ist Stefan Beerhalter. Ich bin Geschäftsführer der OrbusNeich Medical GmbH und damit verantwortlich für die Geschäftstätigkeiten hier in Deutschland. Neben mir ist Dr. Erik Ligtenberg. Er ist Director Product Development bei OrbusNeich und verantwortet auch die klinischen Studien in Europa.

Ich habe mich gestern noch einmal hingesetzt und habe – ich habe das ein bisschen formal gemacht – meine Punkte aufgeschrieben. Also bitte verzeihen Sie, dass ich Ihnen das hier sozusagen vortrage. Aber mir ist es wichtig, dass die Punkte, die wir heute vortragen, bei Ihnen auch dementsprechend ankommen.

Wir haben hier die etwas außerordentliche Situation, dass es zwei alternative Beschlussentwürfe gibt. Während Position 1 eine Aussetzung des Verfahrens bis zum 1. Januar 2020 befürwortet, möchte Position 2 den Einsatz von AK-Stents bei Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen eine Anwendung von DES, also medikamentenbeschichteten Stents, in Betracht kommt, ausschließen und den Einsatz von AK-Stents bei Patienten, bei denen eine Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, bis zum 30. Juni 2016 aussetzen. Zu beiden Positionen haben wir bereits schriftlich Stellung genommen. Unserer Meinung nach ist es nicht möglich, Position 2 zu folgen, da Daten, die eine hinreichende Nutzung belegen können, in naher bzw. mittlerer Zukunft zu erwarten sind. Dies würde ich Ihnen gerne kurz vor dem rechtlichen Hintergrund und vor allem auch hinsichtlich der medizinischen Sachlage etwas genauer erklären.

Es steht zur Diskussion, mit Position 2 den Einsatz von AK-Stents weitgehend auszuschließen. Wir denken, dass Position 2 nicht zulässig ist. Wie Sie ja wissen, befinden wir uns mit der Anwendung von AK-Stents im stationären Bereich. In der Versorgung von

stationären Patienten besteht ein Bedarf an – bisher noch nicht auf hohem Niveau belegten – Behandlungsalternativen. Deshalb gilt im stationären Bereich das Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Der Ausschluss einer Methode, hier des Einsatzes von AK-Stents, ist also nur möglich, wenn die Überprüfung Folgendes ergibt: Die Nutzung des Einsatzes von AK-Stents ist erstens nicht hinreichend belegt, und zweitens bietet der Einsatz von AK-Stents nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, insbesondere weil er schädlich oder unwirksam ist. – Dies sind nach unserer Meinung die beiden gesetzlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss.

Der Nutzen des Einsatzes von AK-Stents mag noch nicht hinreichend belegt sein, es ist aber zu erwarten, dass durch die Langzeitergebnisse der TRIAS-Pilotstudie, die als Grundlage für die Durchführung des TRIAS-Studienprogramms diente, und die Ergebnisse der TRIAS-Low-Risk-Studie der Nachweis des Nutzens in naher Zukunft gebracht werden kann. Zu den neuen Erkenntnissen in dieser Hinsicht möchte ich gerne an Herrn Dr. Ligtenberg verweisen.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Sehr geehrte Damen und Herren! In Bezug auf das klinische Programm der AK-Stents gibt es neue Ergebnisse. Zuerst einmal zur TRIAS-Pilotstudie: Das ist eine Studie mit Patienten mit hohem Risiko auf eine Restenose. Die Gesamtzahl der Patienten, die eingeschlossen wurden, beträgt etwa 200. Die Fünfjahresdaten der TRIAS-Pilotstudie, die die klinischen Ergebnisse des AK-Stents mit einem medikamentenfreisetzenden Stent vergleicht und also vergleichbar ist mit der TRIAS-HR-Studie, werden auf der TCT-Konferenz im September dieses Jahres in Washington D. C. in den USA vorgestellt. Die Ergebnisse werden zusätzlich zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift eingereicht.

Ein Jahr nach der Behandlung war die Ereignisrate des primären Endpunkts, die Target-Vessel-Failure-Rate, in der AK-Stent-Gruppe höher als im DES-Vergleichsarm: 17,3 Prozent gegen 10,5 Prozent. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde primär durch die Unterschiede der Revaskularisierung der Zielläsion bestimmt: 12,2 Prozent gegen 8,4 Prozent.

Die Fünfjahresergebnisse, die im September 2014 vorgestellt werden, zeigen eine Ereignisrate des primären Endpunktes von 23,8 Prozent in der AK-Stent-Gruppe im Vergleich zu 29,5 Prozent im DES-Arm. Die Kombination aus Tod und Myokardinfarkt war 6,3 Prozent im AK-Stent-Arm und 12,0 Prozent im DES-Arm.

Im Zeitraum zwischen einem und fünf Jahren stieg die Ereignisrate des primären Endpunktes in der AK-Stent-Gruppe auf 11,6 Prozent gegenüber 21,1 Prozent in der DES-Gruppe und in den letzten drei Jahren auf 4,1 Prozent gegenüber 17,2 Prozent. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Bemerkenswert ist, dass in der AK-Stent-Gruppe keine Stentthrombosen aufgetreten sind, während insgesamt vier Stentthrombosen in der DES-Gruppe beobachtet wurden.

Wir sind der Meinung, dass diese neuen randomisierten Studiendaten mit in die Bewertung des AK-Stents einfließen sollten.

Zur TRIAS-HR-Studie: Die Fünfjahresdaten aus der TRIAS-HR-Studie werden Anfang 2015 verfügbar sein. Die Studienleiter planen, die Ergebnisse in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen. Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Veröffentlichung der Einjahresdaten der TRIAS-HR im Jahr 2011 der Anlass war, das Beratungsverfahren zum

AK-Stent zu beantragen. Erwähnenswert ist, dass die TVR-Rate in der AK-Stent-Gruppe 17,4 Prozent nach einem Jahr war. Sie ist damit praktisch identisch mit dem Ergebnis der TVR-Rate von 17,3 Prozent in der TRIAS-Pilotstudie. Sie wissen, wie sich der Vergleich mit DES im Laufe der Zeit geändert hat; das habe ich Ihnen gerade erzählt. Die Langzeitergebnisse der TRIAS-HR-Studie sind daher ebenfalls von großer Bedeutung, bevor hierzu weitere Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Zur TRIAS-LR-Studie: Wie wir Ihnen in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits mitgeteilt haben, wurde der Patienteneinschluss in die TRIAS-LR-Studie beendet. Die Einjahresdaten werden voraussichtlich Ende März 2015 verfügbar sein.

Wenn Daten, wie hier bei der TRIAS-Pilotstudie, kurz vor der Veröffentlichung sind oder wie bei der TRIAS-HR-Studie und der TRIAS-LR-Studie bereits generiert werden, sieht die Geschäftsordnung des G-BA ausdrücklich vor, dass diese Daten abgewartet werden können und so lange das Bewertungsverfahren ausgesetzt werden kann. Eine solche Aussetzung würde die Berücksichtigung dieser neuen Daten und eine fundierte und umfassendere Bewertung und Entscheidung zu AK-Stents ermöglichen.

Zusammenfassend sind wir daher der Meinung, dass derzeit aus folgenden Gründen noch keine abschließende Entscheidung zum Einsatz von AK-Stents gefällt werden kann:

Erstens. In der TRIAS-Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die klinischen Langzeitergebnisse des AK-Stents auf fünf Jahre im Vergleich zu DES wesentlich besser sind, während die Einjahresergebnisse noch einen anderen Trend zeigten. Dies ist auf eine bessere und stabilere Einheilung des AK-Stents in die Gefäßwand im Vergleich zu DES zurückzuführen.

Zweitens. Die Bewertung des G-BA basiert bislang hauptsächlich auf Kurzzeitdaten – ein Jahr – aus der TRIAS-HR-Studie. Die TRIAS-Pilotstudie hat die gleiche Patientenpopulation wie die TRIAS-HR-Studie.

Drittens. Die Langzeitdaten von TRIAS-Pilotstudie und TRIAS-HR-Studie werden relativ kurzfristig verfügbar sein und können die Lage hier ändern, was auch Auswirkungen auf die Bewertung des G-BA hinsichtlich Position 2 haben wird.

Viertens. Die Einjahresergebnisse der TRIAS-LR-Studie werden etwa Ende März 2015 zur Verfügung stehen.

Aus unserer Sicht ist daher eine Aussetzung erforderlich.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Wir sind also, wie gesagt, der Meinung, dass eine Aussetzung aufgrund der zu erwartenden Daten erforderlich ist. Wenn der G-BA trotz der in naher Zukunft zu erwartenden Daten nicht von der Möglichkeit der Aussetzung Gebrauch machen möchte, so ist dennoch das Potenzial des Einsatzes von AK-Stents zu prüfen. Sofern Potenzial besteht, muss eine Erprobung durchgeführt werden und darf die Methode nicht ausgeschlossen werden. Potenzial ist nach der gesetzlichen Vorgabe dann nicht vorhanden, wenn die Methode schädlich oder unwirksam ist. Es kann nicht belegt werden, dass der Einsatz von AK-Stents schädlich oder unwirksam ist; dies hatten wir bereits in unserer Stellungnahme ausgeführt. Ein Potenzial ist nach den gesetzlichen Vorgaben vorhanden, wenn – ohne dass dies schon belegt sein muss – erwartet werden kann, dass beispielsweise andere, bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können. Dies ist etwa bei Patienten der Fall, bei denen der Einsatz von DES kontraindiziert

ist. Der AK-Stent kann bei diesen Patienten eine Alternative sein. Hier sind sich beide Positionen ja auch einig, dass zunächst weitere Daten abzuwarten sind. Aber auch, wenn aufgrund des Wirkprinzips und der vorliegenden Erkenntnisse erwartet werden kann, dass die Methode, also der Einsatz von AK-Stents, weniger Nebenwirkungen hat oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann, ist in der Regel Potenzial vorhanden.

Das Wirkprinzip des AK-Stents ist, wie bereits in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert, nachgewiesen. Im Vergleich zu Bare Metal Stents, die durchaus noch eine reale Behandlungsalternative für Patienten mit niedrigem Restenoserisiko und grundsätzlicher Eignung zur DES-Implantation sind, haben Studien wie beispielsweise die Jack-EPC-Studie Folgendes gezeigt: Die Revaskularisations- und Restenoseraten von AK-Stents sind deutlich niedriger als bei Bare Metal Stents. Der Einsatz von AK-Stents lässt im Vergleich also weniger Nebenwirkungen erwarten und kann eine effektivere Behandlung ermöglichen.

Aus den wissenschaftlichen Daten, etwa der TRIAS-Pilotstudie, kann zudem abgeleitet werden, dass der AK-Stent im Langzeitverlauf auch einem konventionellen Drug Eluting Stent durchaus überlegen sein kann. Die niedrigere Stentthrombose rate zeigte sich sogar bereits nach ein bis zwei Jahren. Auch im Vergleich zu DES kann folglich erwartet werden, dass der Einsatz von AK-Stents auf die Dauer effektiver sein kann und weniger Nebenwirkungen haben wird.

Auf der Grundlage der insoweit bereits vorliegenden Daten kann eine Studie geplant werden, die zur abschließenden Bewertung der Methode geeignet ist. Der Einsatz von AK-Stents bietet folglich Potenzial. Nach dem Gesetz wäre daher, sofern der G-BA nicht auf die Daten, die bereits generiert sind bzw. gerade generiert werden, warten möchte, eine Erprobung durchzuführen. Auf jeden Fall aber kommt ein weiterer Ausschluss des Einsatzes von AK-Stents zum jetzigen Zeitpunkt nicht in Betracht.

Da, wie aufgeführt, Daten bereits generiert werden bzw. wurden und in naher Zukunft zu erwarten sind, ist es nach unserer Auffassung sinnvoll, Position 1 zu folgen. Die Aussetzung bis zum 1. Januar 2020 ist zu befürworten, da zu diesem Zeitpunkt auch die Fünfjahresdaten der TRIAS-Low-Risk-Studie vorliegen werden. Die TRIAS-Pilotstudie zeigt, dass aus diesen Langzeitdaten durchaus neue Erkenntnisse gewonnen werden können und sie daher für eine abschließende Bewertung des Einsatzes von AK-Stents äußerst relevant sind. Sollte der G-BA nicht so lange warten wollen, sollten aber zumindest die Zwölfmonatsergebnisse der TRIAS-Low-Risk-Studie noch abgewartet werden, und zwar sowohl hinsichtlich der Patienten, bei denen die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt, als auch hinsichtlich von Patienten mit niedrigem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt. Zu diesem Zeitpunkt sollten dann auch die Fünfjahresdaten der TRIAS-High-Risk-Studie vorliegen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme. Vieles von dem, was Sie gesagt haben, ist ja bereits bekannt, da Sie das auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben. Gehen Sie davon aus, dass sich der Unterausschuss Methodenbewertung – es ist quasi sein tägliches Brot, Ausschluss, Aussetzung, Erprobung und Potenzial zu bewerten – der rechtlichen Implikationen durchaus bewusst ist; denn wir arbeiten quasi täglich damit. Aber herzlichen Dank noch einmal für die Hinweise aus Ihrer Sicht.

Ich darf die Vertreter der beiden wissenschaftlichen Fachgesellschaften fragen, wer als erster das Wort ergreifen möchte. Wer hat die Ehre des Ankommandos? – Herr Hambrecht, Sie wollen das Wort ergreifen.

Herr Prof. Dr. Hambrecht (DGK): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich habe kein langes Redemanuskript vorbereitet, trotzdem bin ich mit der Materie gut vertraut. Ich habe auch die Stellungnahme, die Ihnen von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorliegt, vorbereitet. Sie ist von Herrn Hamm, unserem Präsidenten, und von Herrn Schunkert, dem Vorsitzenden der Kommission Klinische Kardiologie, der auch ich seit einigen Jahren angehöre, unterschrieben. Mein Name ist Rainer Hambrecht. Ich komme aus Bremen.

Wir hatten Ihre Anfrage genau geprüft, sowohl in der KKK, der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, als auch im Vorstand der DGK, und uns einstimmig für die Position 2 entschieden. Hier gab es natürlich auch Diskussionen. Die Langzeitergebnisse, die jetzt hier mündlich vorgetragen worden sind, haben uns so natürlich noch nicht vorgelegen; sie sind ja noch nicht einmal publiziert. Ich weiß auch nicht, ob die Studien dafür gepowert sind. Das müssen natürlich Sie bewerten.

Vielleicht noch einige Aspekte zu den Studien, die dazu geführt haben, dass wir die Position 2 befürworten, nämlich den Ausschluss des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, bei denen unabhängig vom Risiko die Anwendung eines DES infrage kommt, bzw. die Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis Mitte 2016. Uns hat dazu zum einen der Aspekt bewogen, dass die ausstehende TRIAS-Low-Risk-Studie, also Bare Metal Stent vs. antikörperbeschichtetem Stent bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine Restenose, Rekrutierungsschwierigkeiten hatte und man im Verlauf nicht genau wusste, wann alle Patienten wirklich in die Studie aufgenommen waren. Jetzt höre ich, dass die Daten dieses oder nächstes Jahr im TCT vorgestellt werden. Das ist ja zumindest einmal eine Aussage. Trotzdem ist ein Therapiepotenzial nicht unbedingt erkennbar, da mittlerweile entsprechend der Leitlinie der ESC auch Patienten unabhängig von ihrem Risiko oder Restenosorisiko mit einem Drug Eluting Stent behandelt werden. Somit ist bei den Patienten mit niedrigem Risiko für antikörperbeschichtete Stents kein zusätzliches Therapiepotenzial zu erwarten. Die Tatsache, dass antikörperbeschichtete Stents bei Patienten mit hohem Risiko dem Drug Eluting Stent unterlegen waren – das war ja die TRIAS-HR-Studie –, unterstreicht diese Einschätzung unserer Meinung nach noch.

Einzig bei Patienten, bei denen kein DES eingesetzt werden kann – das ist eine interessante Patientengruppe –, besteht theoretisch ein Therapiepotenzial für den Einsatz von antikörperbeschichteten Stents. Deshalb sollte nach unserer Meinung, wie vorgeschlagen, das Bewertungsverfahren für diese Patientengruppen bis 2016 ausgesetzt werden. Allerdings wurde hier von den Mitgliedern der KKK der DGK kritisch eingewandt, dass genau diese Patientengruppe, die ja von Interesse ist, bei der TRIAS-Low-Risk-Studie ausgeschlossen worden ist und somit darüber letztendlich keine Daten erhoben werden. Trotzdem ist diese Studie von Interesse. Wir sind natürlich sehr gespannt, was die Publikation bringen mag. – Vielen Dank.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hambrecht. – Dann darf ich jetzt mit Zielgenauigkeit Sie, Herr Welz, bitten, das Wort zu ergreifen. Sie haben ja in Ihrer

Stellungnahme – ich sage es einmal so – relativ kurz und knackig geantwortet: „Position 2“, und haben tragende Gründe für Position 2. Ich gebe Ihnen das Wort.

Herr Prof. Dr. Welz (DGTHG): Vielen Dank. – Ich habe den Ausführungen des Kollegen von der DGK, was die Studienlage anbelangt, eigentlich nichts hinzuzufügen. Da sind wir uns in den beiden Fachgesellschaften völlig einig. Auf der anderen Seite schätzen wir natürlich jede Anstrengung der Industrie, uns weiterzuhelfen.

Damit Sie biologisch besser einordnen können, woher die Schwierigkeiten bei der Einführung von Biologika kommen, vielleicht eine Minute zur Biologie. Die Idee, dass es Endothel-Vorläuferzellen im Blut gibt und man diese mit gewissen Antikörpern binden kann, ist sehr schön. Dazu muss man aber wissen, dass der CD34-Antikörper – ursprünglich hieß er ja sogar hämatopoetisches Stammzellantigen 1 – ein sehr ubiquitärer Oberflächenmarker ist, der generell bei allen Blutvorläuferzellen entwickelt ist, möglicherweise auch bei EPCs. Die EPCs sind eine sehr heterogene Zellpopulation, wenn man sie grundlagenwissenschaftlich biologisch untersucht. Hinzu kommt noch, dass eine Endothel-Zelle, wie fast alles in der Biologie, zwei Gesichter hat: Sie kann, wenn ich es so sagen darf, in einem gesunden Zustand freundlich sein – das soll sie auch –; dann hemmt sie die Blutgerinnung. Sie kann aber auch angeregt werden und unfreundlich werden; dann fördert sie die Blutgerinnung. Das ist ja auch erwünscht, wenn man sich zum Beispiel verletzt. – Das ist der biologische Hintergrund, warum die Studienlage – so möchte ich sagen – so prekär ist und der Nutznachweis bislang nicht gelungen ist und wahrscheinlich als Überlegenheit gegenüber den Drug Eluting Stents nicht gelingen wird.

Abschließend glaube ich, zusammenfassend sagen zu können, dass, wenn man die Stenosen in Hochrisiko und Niedrigrisiko für Restenosen einteilt, der antikörperbeschichtete Stent im Hochrisikobereich wahrscheinlich keine Zukunft haben wird. Es werden jetzt Daten neu in Aussicht gestellt. Aber Sie kennen alle die Executive Summary vom IQWiG, wo ja gerade der TRIAS Pilot Trial sehr kritisch gesehen wurde, weil die Randomisierung nicht genau erläutert ist und weil die Studie wahrscheinlich ungeplant vorzeitig abgebrochen wurde. Da wird man sehen müssen, wie die Datenlage ist, wo es publiziert wird. Aber im Hochrisikobereich: wahrscheinlich keine Zukunft.

Nimmt man den Niedrigrisikobereich, was die Restenoserate anbelangt, dann gibt es ja schon einige Leitlinien, die auch eher Drug Eluting Stents fördern. Es ist vielleicht gelebte Praxis in der Bundesrepublik, dass die Drug Eluting Stents sehr großzügig eingesetzt werden, weil sie sich sehr günstig auf die Restenose auswirken.

Es bleiben die Patienten, bei denen diese doppelte Plättchenhemmung nicht möglich ist – aus Patientengründen, aus Zusatzkrankheitsgründen. Da sollte das – das sehen wir genauso – ausgesetzt werden, bis die neuen Daten vorliegen; also nicht bis Ultimo, sondern in einem überschaubaren Rahmen. Für mich persönlich als Arzt sind die größte Gruppe, die interessant wäre, natürlich die Patienten mit Vorflimmern und Stent. Da wäre meine Aufforderung bzw. meine Bitte an die Industrie, Patienten mit Vorflimmern zu nehmen. Da wäre es ja wirklich nützlich. Die haben tatsächlich ein Problem; denn wenn sie einen Drug Eluting Stent haben, brauchen sie zwei plättchenhemmende Medikamente und klassischerweise noch eine plasmatische Blutgerinnungshemmung, was dann die Blutungskomplikationsrate vor allem zerebraler Hirnblutungen in die Höhe treibt. Man könnte sich wirklich vorstellen, dass man eine gut designte Studie auflegt, wo man das gegen Bare

Metal Stents prüft. Aber zum jetzigen Zeitpunkt ein klares Votum von der DGTHG für die Position 2.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welz, für Ihre Stellungnahme. – Darf ich jetzt diejenigen, die jenseits von mir sind, also nicht juristischen Sachverstand, sondern medizinischen Sachverstand haben, um ihre Fragen bitten? – Die DKG hat sich gemeldet.

DKG: Auch von meiner Seite ganz herzlichen Dank für die Berichte. – Ich bin nicht in der AG tätig; das heißt, ich bin nicht so tief in allen Details der Studien drin. Ich habe jetzt erfahren, dass noch weitere Erkenntnisse oder Auswertungen zu erwarten sind. Es wurde ja vorhin angesprochen, dass der G-BA tatsächlich eine Leistung ausschließt, die schädlich oder unwirksam ist. Dazu wäre meine Frage an beide Vertreter der Fachgesellschaften: Auf Basis welcher Daten oder Studienauswertung für die Low-Risk-Gruppe treffen Sie diese Aussage? Es ist ja so, dass wir eine ganze Reihe Daten haben – auch zu High Risk –, worauf aufbauend der Antikörperstent ausgeschlossen worden ist. Aber mir ist noch nicht ganz klar, welche Studie und welche Ergebnisse jetzt sagen, dass der Antikörperstent schädlich ist und deshalb bei Low Risk immer der Drug Eluting Stent zu nehmen ist. Bei der Lektüre der Empfehlungen aus den Leitlinien hatte sich bei uns so ein bisschen der Eindruck verfestigt, dass die weltweiten Leitlinien nicht konsistent sind. Die europäische Leitlinie ist da eindeutig; es gibt aber auch andere, die weniger eindeutig sind. Sehen Sie es mir nach, dass ich jetzt nicht weiß, welche Leitlinie genau mit welchen Studien argumentiert. Vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erklären.

Es gibt noch einen Punkt, der mir nicht ganz klar ist. In dem Moment, in dem der G-BA diese Antikörperstents für Low-Risk-Patienten ausschließt, dürfen sie auch nicht mehr in Studien angewendet werden, also ist eine weitere Forschung, um noch neue Erkenntnisse zu entwickeln, dann vom Tisch. Das ist ganz wichtig, weil das früher nicht so war, wenn wir Ausschlüsse formuliert haben. Mit der neuen Gesetzgebung ist es jetzt aber so. Da wüsste ich auch gerne, ob Sie der Auffassung sind, dass Sie sicher ausschließen können, dass es notwendig ist, noch Studien für irgendeine Patientenklientel, irgendeine Patientengruppe durchzuführen.

Also zwei Fragen: Welche Studienergebnisse sagen, sie sind schädlich oder unwirksam? Gibt es vielleicht noch eine Gruppe, für die wir sinnvollerweise Studien in der Low-Risk-Gruppe durchführen könnten?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Beide Fachgesellschaften sind angesprochen. Wer antwortet? – Herr Hambrecht, Sie haben zuerst das Mikrofon ergriffen.

Herr Prof. Dr. Hambrecht (DGK): Ich möchte eine kurze Antwort darauf geben. Das ist vielleicht vorhin nicht ganz klar herausgekommen: Das Ergebnis ist ja nicht, dass es schädlich ist, sondern dass es unwirksam ist.

Die ESC-Leitlinien empfehlen auch bei Low-Risk-Patienten die Verwendung von Drug Eluting Stents. Wir von der DGK waren da in unserem Positionspapier 2011 zurückhaltender. Wir sehen also schon auch die Indikation für den Bare Metal Stent bei Niedrigrisikopatienten. Dennoch ist die tagtägliche Praxis so, dass wir im Moment 80 Prozent Einsatz von Drug Eluting Stents haben; das ist die Realität.

Ich sehe es auch so, wie Herr Professor Welz das formuliert hatte – das hatten wir auch in den Kommissionen so diskutiert –, dass wir aus der TRIAS-Low-Risk-Studie gerne Daten hätten und da insbesondere für die Patienten, die Kontraindikationen für den Drug Eluting Stent, also diese Vorhofflimmer-Patienten, oder eben andere Indikationen für eine zusätzliche orale Antikoagulation haben und dann trotzdem einen Stent bekommen haben, der medikamentenbeschichtet ist. Dazu, ob da nicht der antikörperbeschichtete Stent gut ist, bräuchten wir Daten. Leider werden diese Patientengruppen aus der TRIAS-Low-Risk-Studie ausgeschlossen. Also, auch wenn wir auf die Daten der TRIAS-Low-Risk-Studie warten, werden wir diese Frage nicht abschließend beantwortet bekommen. Das ist das Problem. Es wäre von der Industrie vielleicht auch sinnvoll, darüber nachzudenken, ob man eine solche Studie nicht doch noch auflegen möchte; denn das ist sicherlich ein klinisch relevantes Problem, das man in einem Studienansatz noch fokussieren könnte.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Welz.

Herr Prof. Dr. Welz (DGTHG): Ich verweise ergänzend noch einmal auf den Executive Summary Report, den ich mir sehr genau durchgelesen habe. Er ist vom 07.09.2012, also noch nicht so alt. Da wurde bei Nachfragen bei den Autoren eben doch auch ein schädlicher Unterschied festgestellt: 13 von 304 Patienten Myokardinfarkte – 4,3 Prozent – gegenüber 5 von 318 Patienten – 1,6 Prozent – bei den Drug Eluting Stents, jetzt auf die TRIAS-Studie bezogen.

(DKG: High Risk oder Low Risk?)

- High-Risk-Group. Wenn etwas bei High Risk günstig läuft, kann man nicht sagen, dass es bei Low Risk besser laufen wird. Da ist ja der wissenschaftliche Verdacht dann schon eher, dass es – – Ich meine, Sie können immer irgendetwas Neues konstruieren und sagen: Jetzt nehmen wir nur Frauen, jetzt nehmen wir nur Männer, jetzt nehmen wir alle unter 60 oder alle über 65 bis 75 usw. Fragestellungen kann man viele konstruieren. Da kommt man mit Studien dann überhaupt nicht weiter. Aber das war halt dort so ausgedrückt. Von daher ist das ein klarer patientenbezogener Nachteil.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Nachfrage von der DKG?

DKG: Dann ist das aber quasi primär der Analogschluss von High Risk auf Low Risk, der Sie zu diesem Ergebnis kommen lässt, und nicht eine Studie, die Sie zitieren können, wo Sie sagen, da ist es eindeutig nachgewiesen worden. Es ist also vielmehr der Analogschluss aus der TRIAS-HR-Studie.

Herr Prof. Dr. Welz (DGTHG): Das würde ich so sehen.

DKG: Dann habe ich das richtig verstanden. – Danke.

Herr Prof Dr. Hambrecht (DGK): Zur Ergänzung, Herr Welz, wenn Sie gestatten, aber auch mit den Schwierigkeiten, die in dieser TRIAS-Low-Risk-Studie bestanden: Rekrutierungsschwierigkeiten, Durchführung der Studie insgesamt schwierig, Ausschluss der eigentlich interessanten relevanten Patientengruppe mit Kontraindikationen zu DES.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank, meine Herren. – Weitere Fragen? – GKV.

GKV-Spitzenverband: Ich habe zwei Fragen an OrbusNeich. Die erste Frage: Können Sie uns die Langzeitdaten, die Sie hier mündlich vorgetragen haben, kurzfristig und für uns auch auswert- und belastbar schriftlich zur Verfügung stellen? Sie hätten das ja in Ihrer schriftlichen Stellungnahme tun können. Vielleicht kannten Sie sie damals noch nicht. Können Sie das jetzt im Nachgang machen? Können Sie das auch für die TRIAS-HR machen, wo Sie ja angekündigt haben, dass es hierzu in Kürze Langzeitauswertungen geben wird? Es müsste beispielsweise eine Vierjahresauswertung möglich sein; es ist ja lange genug her. Aus der TRIAS-HR-Studie kommen ja auch die relevanten Langzeitdaten.

Die andere Frage ist: Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass in die TRIAS-LR-Studie 850 Patienten eingeschlossen wurden und dann die Rekrutierung beendet wurde. Der AG liegt ein E-Mail-Verkehr aus dem Herbst vergangenen Jahres vor, aus dem hervorgeht, dass zum Stand August 2013 bereits 850 Patienten eingeschlossen waren. Das heißt, es könnte ja sein, dass die Einjahresdaten der TRIAS-LR-Studie deutlich früher vorliegen als im kommenden Frühjahr. Könnten Sie dazu etwas sagen? Wie gesagt: Stand August 2013 waren 850 Patienten in die TRIAS-LR-Studie eingeschlossen.

Es gab dann noch ein Missverständnis Ende vergangenen Jahres, als die Fachberatung Medizin festgestellt hatte, dass der Studienregistereintrag schon den Rekrutierungsschluss dokumentiert hat; das ist dann auf Rückfrage noch einmal auf rekrutierend umgestellt worden. Dann ist sie im Februar wieder als gestoppt registriert. Können Sie dazu vielleicht auch noch einmal Stellung nehmen?

Können Sie kurz sagen, inwieweit erwartet werden kann, inwieweit es möglich sein wird – Stichwort: statistische Auswertung bei deutlich weniger Patienten –, tatsächlich eine Überlegenheit – das ist ja die Fragestellung der TRIAS-LR – des AK-Stents gegenüber dem Bare Metal Stent aus den Daten der 850 Patienten zu sehen? Hat es Interimsanalysen gegeben? Gibt es eine statistische Neubewertung im Zuge dieser Studie? Das ist vielleicht eine Frage an Herrn Ligtenberg. – Danke schön.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich richtig gezählt habe, waren das aber drei Fragen und nicht zwei Fragen, die Sie gestellt haben. – Bitte.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Zuerst zur schriftlichen Zurverfügungstellung der Daten. Wir werden diese Frage an die Studienleitung in Amsterdam weiterleiten. Diese Studie ist nicht von OrbusNeich initiiert worden, sondern von den Amsterdamern. Die haben auch das Eigentum an den Daten. Ich werde sie fragen. Sie werden das bestimmt machen; das haben sie ja vorher auch gemacht. Aber wann, darüber kann ich keine Aussage machen.

Die Daten zur Pilotstudie habe ich zitiert aus dem Abstract, das beim TCT eingegeben und akzeptiert worden ist. Vorher habe auch ich sie nicht gesehen; auch die unterliegenden Daten habe ich nicht gesehen. Aber die Daten, die im Abstract sind, die habe ich Ihnen eben zitiert.

Zurverfügungstellung der Daten der LR: Das Datum, das erwähnt worden ist, haben wir von den Amsterdamern. Danach, ob das schon früher zur Verfügung gestellt werden kann, müssen wir auch die Amsterdamer fragen. Wir können Ihnen dann darüber berichten.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Damit – –

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Darf ich auf die Myokardinfarktrate der TRIAS-HR-Studie reagieren?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Wir haben das vorige Mal bei der Anhörung auch auf die Myokardinfarktrate reagiert. Erstens ist die statistische Bewertung, der p-Wert, vom IQWiG nicht richtig gemacht worden. Wir haben das von Professor Lehmacher noch einmal machen lassen. Zweitens ist der größte Anteil der Myokardinfarkte periprozedural und nur vom Enzymanstieg bestimmt. Wenn wir das mit hinzunehmen, gibt es gar keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen; denn periprozedurale MIs und MIs mit Enzymanstieg sind eigentlich eine Folge der Revaskularisierung und haben nichts mit einem Stent zu tun.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich nehme das jetzt einmal so auf, dass Sie diese Antwort noch gegeben haben, obwohl das ja Erkenntnisse sind, die bereits aus früherer Zeit da sind. Im Prinzip sollte die Anhörung nur noch dazu da sein, Ihnen Gelegenheit zu geben, neuere Erkenntnisse zwischen Ihrer schriftlichen Stellungnahme – Ihre Stellungnahme stammt vom 17. März, wenn ich es richtig in Erinnerung habe – und heute vorzutragen. Ich habe Ihnen entgegenkommenderweise, weil das hier auch Übung ist, natürlich Gelegenheit dazu gegeben, weil es jeden drängt, seine schriftliche Stellungnahme noch einmal zu wiederholen. Ich möchte jetzt aber bloß nicht ins Jahr 2012 zurückgehen, was die IQWiG-Betrachtung insgesamt angeht.

Darf ich fragen, ob es weitere Fragen an die Herren gibt, die heute hier sind und uns freundlicherweise zur Beantwortung von Fragen zur Verfügung stehen? – Da das nicht der Fall ist, darf ich mich bei Ihnen ganz herzlich bedanken. Sie sehen, dass wir flexibel sind und auch über die angekündigten 30 Minuten hinausgehen; wir haben jetzt fast eine Stunde gebraucht. Ich glaube, das war der Schweiß der Edlen insgesamt wert.

Ich darf mich ausdrücklich für Ihre Stellungnahmen bedanken und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg, wohin auch immer Sie wollen. Wir werden uns mit Ihren Antworten natürlich intensiv befassen. Auf Wiederschauen!

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr